

Tartu Ülikool
Loodus- ja täppisteaduste valdkond
Matemaatika ja statistika instituut

Liis Hiie

**Sagedasemate haiguste ning metaboliitide
vahelised seosed Tartu Ülikooli
Eesti Geenivaramu andmete põhjal**

Matemaatilise statistika eriala
Bakalaureusetöö (9 EAP)

Juhendajad:
PhD Jaanika Kronberg
PhD Krista Fischer
PhD Tõnu Esko

Tartu 2020

**Sagedasemate haiguste ning metaboliitide vahelised seosed Tartu
Ülikooli Eesti Geenivaramu andmete põhjal**

Bakalaureusetöö

Liis Hiie

Lühikokkuvõte

Metabolism koondab kõiki organismis toimuvaid biokeemilisi protsesse, mille vahesaadustena ning tulemusel tekkivad metaboliidid. Metaboliitide abil on võimalik tuvastada metaboolseid muutuseid, mis on olulised erinevate haiguste tekkemehhanismide juures. Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk on Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu andmete põhjal leida seoseid metaboliitide ning sagedasemate krooniliste haiguste tekke vahel. Olulised seosed leitakse logistiliste regressioonmudelite abil, võttes arvesse ka sugu, vanust, kehamassiindeksit, haridustaset ning suitsetamist. Leitud seostest tehakse ülevaade varasema kirjanduse põhjal. Lisaks koostatakse kaks haiguste võrgustikku: leitud metaboolsete biomarkerite ning haiguste komorbiidsuse skooride põhjal. Tehtud võrgustikke võrreldakse neis leitud haigustevaheliste seoste alusel.

CERCS teaduseriala:

P160 statistika, operatsioonanalüüs, programmeerimine, finants- ja kindlustusmatemaatika; B110 bioinformaatika, meditsiiniinformaatika, biomatemaatika, biomeetrika

Märksõnad:

metaboloomika, haiguse biomarker, logistiline regressioon, komorbiidsus, haiguste võrgustik

**Connections between metabolites and most common diseases
based on Estonian Genome Center's database**

Bachelor thesis

Liis Hiie

Abstract

The metabolism is defined as the sum of all the biochemical processes that occur within an organism. Metabolites are the intermediates and products of metabolism. Metabolites can be used to identify metabolic changes that are important in the mechanisms of various diseases. The aim of this bachelor thesis is to find metabolic biomarkers for common chronic diseases using Estonian Genome Center's database. Relevant metabolites are found using logistic regression models adjusted for sex, age, body mass index, education and smoking. The connections between metabolites and diseases are then reviewed based on previous research. In addition to this, two disease networks are constructed: one based on metabolic biomarkers and the other one based on comorbidity scores. Two networks are then compared based on the connections between diseases.

CERCS research specialisation:

P160 statistics, operation research, programming, actuarial mathematics;
B110 bioinformatics, medical informatics, biomathematics, biometrics

Key Words:

metabolomics, disease biomarker, logistic regression, comorbidity, disease network

Sisukord

Sissejuhatus	5
1 Metaboloomika	7
1.1 Metaboliidid	7
1.2 Varasemad uuringud	9
2 Meetodid	11
2.1 Logistiline regressioonimudel	11
2.2 Mitmese testimise probleem	12
2.3 Komorbiidsus	13
2.3.1 Suhteline risk	13
2.3.2 Fisheri täpne test	15
3 Tulemused	16
3.1 Sagedasemad kroonilised haigused	16
3.2 Metaboloomika andmestik	18
3.3 Haigustega seotud metaboliidid	20
3.3.1 Teist tüüpi diabeet	21
3.3.2 Rasvumus	25
3.3.3 Lipoproteiiniainevahetuse häired ja muud lipideemiad .	27
3.3.4 Unehäired	30
3.3.5 Kõrgvererõhktõbi	31
3.3.6 Südamekahjustusega kõrgvererõhktõbi	33

3.3.7	Rinnaangiin	35
3.3.8	Esmane ja korduv äge müokardiinfarkt	37
3.3.9	Südamepuudulikkus	39
3.3.10	Ateroskleroos	42
3.3.11	Põlveliigese artroos	43
3.3.12	Seljavalu	45
3.3.13	Haigused oluliste metaboliitideta	47
3.4	Haiguste võrgustik metaboliitide põhjal	49
3.5	Haiguste võrgustik komorbiidsuse põhjal	53
4	Arutelu	58
	Kokkuvõte	61
	Kasutatud kirjandus	63
	Lisa 1. TMR-spektroskoopia abil mõõdetud metaboliidid	71
	Lisa 2. Töös oluliseks osutunud metaboliidid	83

Sissejuhatus

Haigusi ning nende tekkemehhanisme uuritakse pidevalt, et leida paremaid viise nii ennetuseks kui raviks. Inimese ainevahetus ehk metabolism koondab kõiki organismis toimuvaid biokeemilisi protsesse. Nende protsesside vahesaadustena ning tulemusel tekkivad metaboliidid, erinevad organismis olulised biomolekulid. Metaboliitide tasemete abil on võimalik tuvastada toimuvaid metaboolseid muutuseid, mis mõjutavad kogu keha ning on olulised erinevate haiguste tekkemehhanismide juures. Seega on haiguse teket mõjutavate metaboliitide leidmine ja nende normaalse taseme fikseerimine üks olulistest uurimissuundadest, et hiljem metaboliitide anormaalse taseme abil tuvastada muutuseid kehas ning haiguste tekkele varakult jälile saada.

Mitmed haigused jagavad molekulaarseid tekkemehhanisme, see tähendab, et erinevate haiguste teket võib mõjutada sama metaboolne protsess või metaboliit. Lisaks võivad ühe haigusega kaasnevad muutused kehas kutsuda esile uute haiguste kujunemist. Sellist haiguste koosinemist kutsutakse komorbiidsuseks, mis on inimeste seas küll laialt levinud, kuid mitte piisavalt uuritud. Seega on oluline ka metaboolsete biomarkerite abil haigustevaheliste seoste leidmine.

Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu biopank sisaldab lisaks geneetilisele informatsioonile ka ulatuslikku metabooloomika andmestikku, mis koondab aastatel 2002-2011 liitunud 10840 geenidoonori 225 metaboolse biomarkeri tasemeid. Lisaks on teada kõik geenidoonoritel nii enne kui pärast liitumist diagnoositud haigused, mille kohta käiv info on võetud Eesti Haigekassast, e-tervise portaalist ning geenidoonorite küsimustikest.

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk on Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu

andmete põhjal leida seoseid metaboliitide ning erinevate krooniliste haiguste tekke vahel. Lisaks koostatakse kaks haiguste võrgustikku: leitud metaboolsete biomarkerite ning haiguste komorbiidsuse skooride põhjal.

Töö käigus valitakse välja geenidoonorite seas levinumad kroonilised haigused ning uuritakse nende tekkimist viie aasta jooksul Geenivaramuga liitumisest. Logistiliste regressioonmudelite abil leitakse uuritavate haiguste tekkel olulised metaboliidid. Kogu töö käigus võetakse arvesse geenidoonori sugu, vanust, kehamassiindeksit, haridustaset ning suitsetamist. Leitud seosed metaboliitide ning haiguste vahel valideeritakse varem ilmunud teadustööde põhjal. Oluliste metaboliitide ning komorbiidsuse skooride põhjal luuakse kaks haiguste võrgustikku. Võrgustikes seotud haigusi uuritakse lähemalt ning võrreldakse.

Töö kirjutamiseks kasutatakse tekstitöötlusprogrammi LaTeX, statistilise analüüsi läbiviimiseks rakendustarkvara R ning võrgustike loomiseks tarkvara Cytoscape.

1 Metaboloomika

1.1 Metaboliidid

Metabolism ehk ainevahetus koondab kõiki keemilisi protsesse organismis. Metaboliidid on metabolismi vahesaadused ning selle tagajärjel tekkinud ained. Metaboliitideks on erinevad biomolekulid, mille olulisemaid esindajaid järgnevalt tutvustatakse. (Thirumurugan *et al.*, 2018)

Valgud on aminohapetest koosnevad biomolekulid. Organismis on valkude koosseisus 20 aminohapet, mis jagunevad asendatavateks ning asendamatuteks. Asendatavaid aminohappeid toodab organism ise, kuid asendamatuid peab keha saama toidust. (National Research Council (US) Subcommittee, 1989)

Lipiidid on erineva struktuuriga vees lahustumatud biomolekulid. Lipiidideks on näiteks triglütseriidid ja fosfolipiidid. Triglütseriidid koosnevad ühest glütseroolist ning kolmest rasvhapest, lihtsustatult kutsutakse triglütseriide rasvadeks. Fosfolipiide eristab neis ühe rasvhappe asemel esinev fosfaatrühm. (LaMorte, 2016)

Lipiidide koosseisu kuuluvad rasvhapped on oluliseks energia varuallikaks organismis (Nagy ja Tiuca, 2017). Rasvhappeid saab liigitada nende süsinikahelate küllastumuse järgi. Küllastunud rasvhapetes pole kaksiksidemeid ning neis on seega suurim võimalik arv vesinikaatomeid. Monoküllastumata rasvhapetes on üks kaksikside ning polüküllastumata rasvhapetes on kaks või enam kaksiksidet. Kaksiksidemete olemasolul on vesinikaatomite arv väiksem. (Ander *et al.*, 2003) Inimorganism suudab sünteesida ise paljusid rasvhappeid, väljaarvatud üksikuid asendamatuid polüküllastumata rasvhappeid ehk PUFA-sid. Nendeks on linoolhape, mis

on omega-6 rasvhape, ning alfa-linoleenhape, mis on omega-3 rasvhape. (Nagy ja Tiuca, 2017)

Lipoproteiinid on valkude ja lipiidide ühendid, mis koosnevad triglütseriididest, fosfolipiididest, apolipoproteiinidest, kolesterooli estritest ning vabast kolesteroolist. Lipoproteiine on viit peamist tüüpi. Külomikronid on väga suured osakesed, mis kannavad peamiselt kolesterooli ning triglütseriide. Väga madala tihedusega lipoproteiinid ehk VLDL-molekulid kannavad samuti kolesterooli ning triglütseriide. Kui keharakud väljutavad VLDL-molekulidest rasvhappeid, siis molekulid muutuvad keskmise tihedusega lipoproteiinideks ehk IDL-molekulideks ning madala tihedusega lipoproteiinideks ehk LDL-molekulideks. IDL-molekulid ning LDL-molekulid on väiksemad, kuid suurema kolesteroolisisaldusega, sest enamus triglütseriide on kadunud. LDL-molekulides olevat kolesterooli kutsutakse halvaks kolesterooliks, sest just LDL-molekulide abil jõuab kolesterool veresoonte seintele ning hakkab seal ladustuma. Kõrge tihedusega lipoproteiinides ehk HDL-molekulides esinevat kolesterooli kutsutakse heaks kolesterooliks, sest HDL-molekulide peamine funktsioon on üleliigse kolesterooli tagasitransportimine maksa. (Feingold ja Grunfeld, 2000)

Kolesterool on oluline rakumembraanide koostisosa, lisaks osaleb kolesterool erinevate hormoonide ning D-vitamiini sünteesis. Keha toodab kolesterooli maksas, kuid seda saadakse ka loomse toidu tarbimisel. Lipoproteiinid kannavad vereplasmas kolesterooli kahel kujul: vaba kolesteroolina ning kolesterooli estritena. (National Center for Biotechnology Information, 2020b)

Apolipoproteiinid on lipoproteiinide valgulised osad. Apolipoproteiinid reguleerivad lipoproteiinide metabolismi ning on olulised lipiidide

transpordil. (Mahley *et al.*, 1984)

1.2 Varasemad uuringud

Erinevate bioloogiliste protsesside uurimist metaboliitide abil kutsutakse metabooloomikaks. Peamisteks metaboliitide tasemete mõõtmise tehnoloogiateks on tuumamagnetresonantsspektroskoopia ehk TMR-spektroskoopia ning mass-spektroskoopia. (Dona *et al.*, 2016)

Töös kasutatava Eesti Geenivaramu metabooloomika andmebaasi põhjal on varem prognoositud üldsusemust. Uuringu käigus tuvastati neli biomarkerit, mida sai seostada nii surmadega südame-veresoonkonna haiguste tagajärjel, aga ka vähi ning teiste mittevaskulaarsete surmapõhjustega. Nendeks biomarkeriteks on alfa1-happe glükoproteiin, albumiin, väga madala tihedusega lipoproteiinide suurus ning tsitraat. Analüüsi korraliti Soomes FINRISK 1997 metabooloomika andmetel, mille tulemused kinnitasid Eesti Geenivaramus leitud. (Fischer *et al.*, 2014)

Metabooloomika andmeid on varasemalt kasutatud erinevate haigustega seotud biomarkerite leidmiseks. Näiteks on leitud teist tüüpi diabeedi puhul olulised biomarkerid ning nende abil prognoositud haiguse teket. Uuring viidi läbi Erasmus Rucphen Family geneetilises isolaadis, kus kasutati 2776 inimesel mõõdetud metaboliitide tasemeid. Uuringus osalenuid jälgiti kuni 14 aasta jooksul, et tuvastada diabeedi kujunemine. Töös leiti 24 biomarkerit, mida võrreldi traditsiooniliste teist tüüpi diabeedi riskifaktoritega. Võrreldes glükoosiga, ennustasid metaboolsed biomarkerid teist tüüpi diabeeti paremini alla 50-aastaste, naiste ning madala kehamassiindeksiga inimeste seas. Parim mudel teist tüüpi diabeedi ennustamiseks oli täismudel glükoosi, metaboolsete markerite ning teiste

traditsiooniliste diabeedi riskifaktoritega. (Liu *et al.*, 2017)

Erinevate metaboolomika andmestike põhjal on viidud läbi veel hulgaliselt uuringuid haiguste ning metaboliitide seoste kohta. Käesolevas töös viidatakse mõningatele varasematele tulemustele, mis toetavad töös leitud.

2 Meetodid

2.1 Logistiline regressioonmudel

Alapeatükk on kirjutatud James *et al.* (2013) põhjal.

Logistilist regressiooni kasutatakse, kui funktsioontunnus Y on binaarne. See tähendab, et tunnusel on ainult kaks võimalikku väärtust: kas sündmus toimub või mitte. Tavaliselt kodeeritakse sündmuse toimumine järgmiselt: 1 - sündmus toimub, 0 - sündmus ei toimu. Uuritav tunnus on Bernoulli jaotusega $Y \sim B(1, \pi)$.

Sündmuse toimumise tõenäosus tähistatakse $\mathbf{P}(Y = 1) = \pi$ ning seega $\mathbf{P}(Y = 0) = 1 - \pi$. Sündmuse esinemise tõenäosuse ja sündmuse mitteesinemise tõenäosuse suhe ehk sündmuse esinemise šanss arvutatakse

$$O = \frac{\pi}{1 - \pi}.$$

Binaarse uuritava tunnuse korral kasutatakse logit-funktsiooni

$$\text{logit}(\pi) = \ln \left(\frac{\pi}{1 - \pi} \right).$$

Logistilise regressioonmudeliga hinnatakse šansi logaritmi. Mudeli üldine kuju on

$$\ln \left(\frac{\pi}{1 - \pi} \right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k,$$

kus β_0, \dots, β_k on mudeli hinnatavad parameetrid ning x_1, \dots, x_k argumenttunnused.

Võrrandist saab avaldada ka sündmuse toimumise tõenäosuse prognoosi

$$\pi = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k}} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k)}}.$$

Logistilise regressioonimudeli parameetreid hinnatakse suurima tõepära meetodil.

Selleks kasutatakse tõepärafunktsiooni kujul

$$l(\beta_0, \dots, \beta_k) = \prod_{i=1}^n \pi_i^{y_i} (1 - \pi_i)^{1-y_i},$$

kus n on objektide arv andmestikus.

Hinnatud mudeli parameetrite põhjal saab teha tunnuste kohta järeldusi.

Parameetrite interpretatsioon on seotud šansside suhte muutumisega.

Kahe sündmuse i ja j šansside suhe arvutatakse

$$OR = \frac{\frac{\pi_i}{1-\pi_i}}{\frac{\pi_j}{1-\pi_j}}.$$

Mudeli parameetri β_i ees olev plussmärk näitab samapidist seost vastava argumendi x_i ja uuritava tunnuse Y vahel. Mudeli parameetri β_i ees olev miinusmärk näitab aga vastupidist seost vastava argumendi ja uuritava tunnuse vahel.

Kui teised argumendid ei muutu, siis parameetri β_i muutumine a ühiku võrra muudab šansside suhet $e^{a\beta_i}$ korda.

2.2 Mitmese testimise probleem

Paljude hüpoteeside samaaegselt testimisega kaasneb mitmese testimise probleem. Mitmesel testimisel parandamata olulisuse nivoo ehk p-väärtuse juures suureneb esimest liiki vea tegemise tõenäosus. Esimest liiki vea tegemisega kaasneb sisuka hüpoteesi ekslik vastuvõtmine. See tähendab ebaoluliste tunnuste ekslikult olulisteks liigitamist. Esimest liiki vea vähendamiseks kasutatakse mitmese testimise korral parandatud p-väärtust. (Chen, Feng ja Yi, 2017)

Parandatud p-väärtuse leidmiseks on erinevaid viise. Tavapäraseim valik on Bonferroni korrektsioon, mille puhul p-väärtus jagatakse testide arvuga. Siiski peetakse Bonferroni korrektsiooni liialt karmiks, kui testide arv on suur või hüpoteesid tugevalt korreleeritud. (Chen, Feng ja Yi, 2017)

Tugevalt korreleeritud tunnustega andmestiku dimensionaalsust saab vähendada peakomponentanalüüsi abil. Peakomponentanalüüsis jagatakse tugevalt korreleeritud tunnused mittekorreleeritud peakomponentideks. Seega peakomponendid on esialgsete tunnuste suurima võimaliku dispersiooniga lineaarkombinatsioonid. (Jolliffe ja Cadima, 2016)

Parandatud p-väärtuse leidmiseks valitakse peakomponentide arv, mis kirjeldab ära soovitud osa andmestiku varieeruvusest. Valitud peakomponentide arv näitab ligikaudu sõltumatute tunnuste arvu andmestikus. Parandatud p-väärtuse leidmiseks jagatakse p-väärtus valitud peakomponentide arvuga. (Fischer *et al.*, 2014)

2.3 Komorbiidsus

Komorbiidsus ehk kaksikdiagnoos on haiguse või tervisehäire koosinemine varem välja kujunenud haigusega (Sánchez-Valle *et al.*, 2018). Haiguste komorbiidsuse leidmiseks kasutatakse erinevaid statistilisi näitajaid, sealhulgas suhtelist riski. Haiguste sõltuvust kontrollitakse Fisheri täpse testiga.

2.3.1 Suhteline risk

Alapeatükk on kirjutatud Kim (2017) põhjal.

Suhtelist riski saab vaadelda kui tinglike tõenäosuste suhet. Selle

defineerimiseks vaatleme haiguste A ja B sagedustabelit populatsioonis suurusega n (tabel 1) ning arvutame vastavad tinglikud tõenäosused.

Tabel 1. Haiguste A ja B sagedustabel

A \ B	1 (haige)	2 (terve)	kokku
1 (haige)	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
2 (terve)	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
kokku	n_{+1}	n_{+2}	n

Haigusesse B haigestumise tõenäosus inimeste seas, kes on haigestunud haigusesse A on

$$P(B = 1|A = 1) = \frac{n_{11}}{n_{1+}}.$$

Haigusesse B haigestumise tõenäosus inimeste seas, kes pole haigestunud haigusesse A on

$$P(B = 1|A = 2) = \frac{n_{21}}{n_{2+}}.$$

Suhteline risk näitab mitu korda suurem risk on haigestuda haigusesse B, kui juba on diagnoositud A. Seda arvutatakse leitud tinglike tõenäosuste kaudu

$$R = \frac{P(B = 1|A = 1)}{P(B = 1|A = 2)} = \frac{n_{11}n_{2+}}{n_{1+}n_{21}}.$$

Kui suhteline risk $R = 1$, siis haiguse B teke ei sõltu haigusest A.

Kui suhteline risk $R > 1$, siis haiguse B teke risk on suurem, kui juba on diagnoositud haigus A.

Kui suhteline risk $R < 1$, siis haiguse B teke risk on väiksem, kui juba on diagnoositud haigus A.

Sarnaselt saab leida suhtelist riski, mis näitab mitu korda suurem risk on haigestuda haigusesse A, kui juba on diagnoositud haigus B.

2.3.2 Fisheri täpne test

Alapeatükk on kirjutatud Kaart (2012) põhjal.

Kahe haiguse sõltuvuse kontrollimiseks kasutatakse Fisheri täpset testi.

Testitakse järgnevat hüpoteesipaari:

H_0 : tunnused on sõltumatud ehk ühe haiguse olemasolu ei mõjuta teise haiguse teket,

H_1 : tunnused on sõltuvad ehk ühe haiguse olemasolu mõjutab teise haiguse teket.

Vaatleme varasemalt toodud sagedustabelit. Fisheri täpse testi puhul eeldame, et marginaalsagedused $n_{1+}, n_{2+}, n_{+1}, n_{+2}$ on fikseeritud. Teststatistiku asemel arvutatakse kõikide võimalike sagedustabelite esinemistõenäosused nullihüpoteesi korral ehk eeldusel, et tunnused on sõltumatud. Sel juhul on tegemist hüpergeomeetrilise jaotusega ning sagedustabeli tõenäosus avaldub kujul

$$p = \frac{\binom{n_{1+}}{n_{11}} \binom{n_{2+}}{n_{21}}}{\binom{n}{n_{+1}}} = \frac{n_{1+}! n_{2+}! n_{+1}! n_{+2}!}{n_{11}! n_{12}! n_{21}! n_{22}! n!}.$$

Olulisuse tõenäosuse leidmiseks summeeritakse uuritava ja kõikide sellest ekstreemsemate sagedustabelite tõenäosused. Olulisuse tõenäosust võrreldakse olulisuse nivooga ning võetakse vastu vastav otsus tunnuste sõltuvuse või sõltumatuse kohta.

3 Tulemused

3.1 Sagedasemad kroonilised haigused

Töö käigus vaadeldakse Eesti Geenivaramu doonorite seas esinevaid sagedasemaid kroonilisi haigusi.

Kõik Eesti Geenivaramu doonorite terviseprobleemid on kirjeldatud RHK-10 süsteemis. RHK-10 on rahvusvaheline haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistiline klassifikatsioon (Tervise ja Heaolu Infosüsteemide Keskus, 2020). Igale haigusele vastab andmebaasis kood, mis koosneb ühest tähest ning kahest numbrist. Haigused on jagatud 21 peatükki, millesse kuuluvust näitab haiguse koodis olev täht.

Töö käigus uuritakse andmestikku, mis sisaldab iga RHK-10 diagnoosi koguarvu. Andmestikus vaadati läbi 160 geenidoonorite seas levinumat diagnoosi ning lisaks mõned varem uuritud ning huvipakkuvad haigused. Nende seast valiti välja 22 kroonilist haigust, mille seoseid metaboliitidega töö käigus otsiti. Valitud haigused koos vastavate RHK-10 koodidega on toodud tabelis 2.

Iga valitud haiguse puhul võeti Geenivaramu andmebaasist välja kõik geenidoonorite sellekohased diagnoosid. Andmestikus on iga diagnoosi juures märgitud vastava isiku pseudonüüm, sugu, sünniaasta, Geenivaramuga liitumise aeg, isiku vanus liitumisel ning inimese surma korral ka surma-aasta. Kui isikul on tehtud TMR-spektroskoopia, siis on andmestikus toodud selle proovi kood. Olulisteks tunnusteks on veel diagnoosi kuupäev ning päritolu. Diagnoosid on võetud nii Haigekassa kui e-tervise portaali andmetest, aga ka geenidoonorite küsimustikest.

Tabel 2. Töös uuritavad haigused

RHK-10 kood	Haiguse nimi
E11	Teist tüüpi diabeet
E66	Rasvumus
E78	Lipoproteiiniainevahetuse häired ja muud lipideemiad
F00, F01, F02, F03	Dementsus
F33	Korduv depressiivne häire
G20	Parkinsoni tõbi
G30	Alzheimeri tõbi
G43	Migreen
G47	Unehäired
I10	Kõrgvererõhktõbi
I11	Südamekahjustusega kõrgvererõhktõbi
I20	Rinnaangiin
I21, I22	Esmane ja korduv äge müokardiinfarkt
I48	Kodade virvendus ja laperdus
I49	Muud südame arütmia
I50	Südamepuudulikkus
I64	Insult
I70	Ateroskleroos
J45	Astma
L23	Allergiline kontaktdermatiit
M17	Põlveliigese artroos
M54	Seljavalu

Kõikidele haigustele vastavad andmestikud puhastati. Selleks kirjutati skript R programmeerimiskeeles. Kõigepealt jäeti andmestikust välja need geenidonorid, kellel ei ole tehtud TMR-spektroskoopiat. Kuna ühel inimesel võib olla sama haiguse diagnoos mitu, siis järgmisena valiti iga inimesel esineva haiguse kohta vaid varaseimat diagnoosi puudutav rida. Haiguse varaseima diagnoosi kuupäeva võrreldi Geenivaramuga liitumise ajaga. Nii leiti kõik geenidonorid, kel tekkis viie aasta jooksul Geenivaramuga liitumisest vastav haigus. Edasi uuriti just neid

geenidoonoreid.

3.2 Metaboloomika andmestik

Metaboloomika andmestik koosneb 225 tunnusest, millest igaüks vastab ühele metaboliidile (lisa 1). Metaboliitide seas on kõikide lipiidide, fosfolipiidide, kolesterooli, kolesterooli estrite, vaba kolesterooli ning triglütseriidide tasemed erineva suuruse ning tihedusega lipoproteiinides. Samuti erinevate rasvhapete, aminohapete ja süsivesikute tasemed, lipoproteiinide kontsentratsioonid ning suhted erinevate osakeste tasemete vahel. Kokku on andmestikus 10840 vaatlust, mis vastavad geenidoonoritel mõõdetud 225 metaboolse biomarkeri tasemetele. Andmed on kogutud 18-103-aastastelt vabatahtlikelt aastatel 2002-2011. Andmete kogumisel on kasutatud TMR-spektroskoopiat, mis on üheks olulisemaks biomarkerite tuvastamise viisiks.

Lisaks võeti Geenivaramu andmebaasist välja kõikide metaboloomika andmestikus olevate inimeste taustinformatsioon, sealhulgas sugu, vanus, kaal, pikkus, kehamassiindeks, info suitsetamise kohta ja haridustase. Suitsetamise puhul on neli taset: praegune suitsetaja, endine suitsetaja, pole kunagi suitsetanud ning suitsetamine teadmata. Erinevaid haridustasemeid on üheksa: alghariduseta, algharidus, põhiharidus, keskharidus, keskeriharidus, rakenduslik kõrgharidus, kõrgharidus, teaduskraad ning haridustase teadmata.

Töö käigus uuritakse, kas haiguse tekkel võib olla seos mõõdetud metaboliitide tasemetega. Kõikide valitud haiguste jaoks pannakse kokku kaks andmestikku. Mõlemas andmestikus jäetakse alles samad tunnused: TMR-spektroskoopia proovi kood, sugu, vanus, kehamassiindeks, info

suitsetamise kohta, haridustase, 225 metaboliiti ning tunnus, mille väärtus on 1, kui haigus tekkis viie aasta jooksul, ning 0, kui haigus ei tekkinud. Esimeses andmestikus tähistab iga rida inimest, kel tekkis viie aasta jooksul uuritav haigus. Teises andmestikus tähistab iga rida inimest, kes sobib vastava haiguse kontrollgruppi. Selles andmestikus on kõik metabooloomika andmestikus olevad inimesed, kel pole uuritavat haigust kunagi diagnoositud. Mõningate haiguste uurimisel on kontrollgrupist välja jäetud ka sarnaste haiguste diagnoosiga inimesed. Tabelis 3 on välja toodud haigused, mille uurimisel on lisaks sama diagnoosi saanud inimestele kontrollgrupist välja jäetud ka sarnaste diagnoosidega inimesed.

Tabel 3. Uuritava diagnoosi kontrollgruppi mittesobivad diagnoosid

Uuritav diagnoos	Kontrollgruppi mittesobivad diagnoosid
E11	E10, E12, E13, E14
F33	F32
I20	I21, I22, I23, I24, I25, I50, I70
I21, I22	I20, I23, I24, I25, I50, I70
I48	I49
I49	I48
I50	I20, I21, I22, I23, I24, I25, I70
I70	I20, I21, I22, I23, I24, I25, I50
L23	L20, L21, L22, L24, L25, L26, L27, L28, L29, L30
M17	M15, M16, M18, M19

Iga uuritava haiguse puhul ühendati kaks andmestikku ning saadi ühine andmestik uuritava haiguse diagnoosi viie aasta jooksul saanud geenidonorite ning vastava kontrollgrupiga.

3.3 Haigustega seotud metaboliidid

Iga uuritava haiguse kohta saadi andmestik kõigi vajalike tausttunnuste, metaboliitide ning haiguse teket näitava tunnusega. Haigusega seotud metaboliitide leidmiseks kasutatakse logistilist regressiooni. Funktsioontunnuseks on binaarne tunnus, mille väärtus on 1, kui haigus tekkis viie aasta jooksul, ning 0, kui tegemist on kontrollgrupi vaatlusega. Argumenttunnustena jäetakse kogu analüüsi jooksul sisse tausttunnused sugu, vanus, kehamassiindeks, info suitsetamise kohta ning haridustase.

Logistiliste regressioonimudelite leidmiseks kasutatakse statistikatarkvara R funktsiooni glm, mis on mõeldud üldistatud lineaarsete mudelite jaoks.

Oluliste metaboliitide leidmiseks kasutatakse parandatud p-väärtust, mis on leitud vastavalt metoodikas kirjeldatule. 225 tugevalt korreleeritud metaboliidi peal viidi läbi peakomponentanalüüs ning leiti, et 99% andmestiku varieeruvusest kirjeldavad 22 esimest peakomponenti. Seega p-väärtusele 0,05 vastavaks parandatud p-väärtuseks on töös $0,05/22 = 0,0023$.

Kõikide haiguste uurimisel järgitakse sama algoritmi. Tsükli abil käiakse esmalt läbi kõik metaboliidid, iga metaboliit lisatakse tausttunnustele ning hinnatakse logistiline regressioonimudel. Selle tulemusena saadakse 225 mudelit, mille igaühe argumenttunnusteks on tausttunnused ning üks lisatud metaboliit. Kõikide mudelite seast valitakse välja selline, kus lisatud metaboliit on kõige olulisem. Selleks vaadeldakse kõikide mudelite korral metaboliidi p-väärtust ning z-statistiku absoluutväärtust mudelis. Valitakse suurima z-statistiku absoluutväärtusega metaboliit, kui see on mudelis oluline ehk selle p-väärtus jääb alla 0,0023. Kui üheski mudelis metaboliit oluliseks ei osutu, siis haiguse ning metaboliitide vahel seoseid ei ole. Kui

metaboliit osutub oluliseks, siis valitakse kõige tugevamini seotud metaboliit ning jäetakse see mudelisse. Edasi korratakse tsüklit, käiakse taaskord läbi kõik metaboliidid, mis ükshaaval lisatakse tausttunnustele ja juba oluliseks osutunud metaboliidile ning hinnatakse logistiline regressioonmudel. Taaskord saadakse 225 mudelit, mille seast valitakse välja selline, mille korral viimati lisatud metaboliidi z-statistiku absoluutväärtus on suurim ning selle p-väärtus alla 0,0023. Loogikat jätkatakse kuni mudelisse ei sobi enam ükski uus metaboliit ehk olulised on ainult juba mudelis olevad metaboliidid.

Tulemused oluliseks osutunud metaboliitide kohta tuuakse järgnevides alapeatükkides. Kõik oluliseks osutunud metaboliidid ning nende keskväärtused ja standardhälbed kõikide geenidonorite seas on toodud lisas 2.

3.3.1 Teist tüüpi diabeet

Teist tüüpi diabeet on krooniline haigus, mille puhul on veresuhkur pikemat aega normaalsest kõrgem. Haigusega kaasnevad häired süsivesiku-, rasva- ja valguainevahetuses. Teist tüüpi diabeet kujuneb aastate jooksul ning selle riskifaktoriteks peetakse pärilikkust, ülekaalulisust ning metaboolset sündroomi. Metaboolse sündroomi tunnusteks on vererasvade kõrge tase, kõrge vererõhk, vöökoha rasvumus ning kõrge veresuhkur. (Ida-Tallinna Keskhaigla, 2009a)

Teist tüüpi diabeet kujunes viie aasta jooksul liitumisest välja 316 geenidonoril. Haiguse mudeldamisel osutusid oluliseks kuus metaboliiti. Tabelis 4 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 4. Teist tüüpi diabeedi mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	−9,86	1,65	$2,5 \cdot 10^{-9}$
naine	0,19	0,15	0,20
vanus	0,039	0,0046	$5,9 \cdot 10^{-17}$
kehamassiindeks	0,11	0,011	$5,6 \cdot 10^{-21}$
endine suitsetaja	−0,051	0,21	0,80
ei ole kunagi suitsetanud	−0,13	0,17	0,43
suitsetamine teadmata	−9,31	289,57	0,97
algharidus	−0,82	1,14	0,47
põhiharidus	−0,85	1,11	0,44
keskharidus	−1,19	1,11	0,28
keskeriharidus	−0,86	1,10	0,43
rakenduslik kõrgharidus	−1,02	1,16	0,38
kõrgharidus	−1,41	1,11	0,20
teaduskraad	−1,50	1,26	0,23
haridustase teadmata	−10,66	535,41	0,98
Glc	0,43	0,043	$5,8 \cdot 10^{-24}$
L-HDL-FC_%	−0,14	0,023	$5,1 \cdot 10^{-9}$
L-VLDL-C_%	−0,086	0,019	$4,3 \cdot 10^{-6}$
His	−30,18	5,76	$1,6 \cdot 10^{-7}$
Tyr	13,72	3,72	$2,3 \cdot 10^{-4}$
UnSat	3,66	1,01	$2,9 \cdot 10^{-4}$

Teist tüüpi diabeedi kujunemisel osutuvad oluliseks nii vanus kui kehamassiindeks. Tulemus ühtib traditsiooniliste teist tüüpi diabeedi riskiteguritega.

Oluliseks osutunud metaboliitideks on

- glükoos (Glc),
- vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes HDL-kolesterooli molekulides (L-HDL-FC_%),

- kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes väga madala tihedusega lipoproteiinides ehk VLDL-molekulides (L-VLDL-C_%),
- histidiin (His),
- türosiin (Tyr),
- küllastumatuse aste (UnSat).

Veresuhkur ehk glükoos on organismi peamine energiaallikas. Glükoosi omastamiseks on vajalik kõhunäärmes toodetav hormoon insuliin, mis aitab glükoosil rakkudesse siseneda. Kui kehas pole piisavalt insuliini, siis glükoos rakkudesse ei pääse ning selle tase kehas tõuseb. Teist tüüpi diabeeti põhjustab kõhunäärme suutmatus toota piisavalt insuliini või insuliini toime nõrgenemine ehk insuliinresistentsus. (Ida-Tallinna Keskhaigla, 2009a) Töös valminud mudel näitab, et glükoosi kõrgem tase veres suurendab šanssi, et viie aasta pärast on välja kujunenud teist tüüpi diabeet. Ühiku võrra kõrgem glükoositase veres tõstab teist tüüpi diabeedi tekkimise šanssi viie aasta jooksul umbes 1,5 korda. Kuna glükoositaset kasutatakse diabeedi diagnoosimisel, siis on tulemus oodatav. Regulaarne veresuhkru kontrollimine ning varajane kõrge taseme märkamine võib aidata haiguse ennetamisel.

HDL-molekulides leiduvat kolesterooli kutsutakse n-ö heaks kolesterooliks, seda seepärast, et kõrge tihedusega lipoproteiinide peamine funktsioon on üleliigse kolesterooli tagasitransportimine maksa (Feingold ja Grunfeld, 2000). Varasemalt on kõrgemat vaba kolesterooli taset suurtes HDL-molekulides seostatud teist tüüpi diabeedi riski vähenemisega (Liu *et al.*, 2017). Töös valminud mudelis osutus oluliseks aga just vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes HDL-molekulides, selle suhte suurenemisel väheneb teist tüüpi diabeedi kujunemise šanss viie aasta jooksul.

Oluliseks metaboliidiks osutus ka kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes väga madala tihedusega lipoproteiinides ehk VLDL-molekulides. VLDL-molekulides esinev kolesterool on sarnane LDL-kolesterooliga ning seega peetakse seda samuti n-ö halvaks kolesterooliks. Selgub, et kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhte suurenemine suurtes VLDL-osakestes aga vähendab teist tüüpi diabeedi šanssi.

Histidiin on inimesele oluline aminohape, mille madalat kontsentratsiooni on varem seostatud oksüdatiivse stressi, põletike ja valguenergia puudusega. Ülekaaluliste metaboolse sündroomiga naiste seas läbi viidud uuringus võttis ravigrupp 12 nädala jooksul toidulisandina histidiini ning kontrollgrupp platseebot. Näidati, et histidiini taseme tõus kehas vähendab põletikke ning oksüdatiivset stressi. Histidiini tarbivatel naistel vähenes võrreldes kontrollgrupiga oluliselt ka kehamassiindeks ning vööümbermõõt, samuti paranes insuliinitundlikkus. (Feng *et al.*, 2013) Seega stabiliseerib histidiin teist tüüpi diabeedi riskifaktoreid. Töös valminud mudel kinnitab samuti, et histidiini tase on vastupidises seoses teist tüüpi diabeedi tekkimisega. Kõrgem histidiini tase vähendab teist tüüpi diabeedi tekkimise šanssi.

Türosiin on aminohape, mille seoseid teist tüüpi diabeediga on ka varasemalt uuritud ning leitud, et kõrge veresuhkru taseme korral tõuseb ka türosiini tase. (Stan Cáková *et al.*, 2012) Seega võib türosiin olla biomarkeriks nii kõrge glükoosi taseme kui sellega kaasneva teist tüüpi diabeedi prognoosimisel. Seda toetab ka tehtud mudel, kus kõrgema türosiini tasemega inimestel on viie aasta pärast suurem šanss olla haigestunud teist tüüpi diabeeti.

Küllastumatuse aste näitab kindlate keemiliste sidemete taset, see võib anda kasulikku informatsiooni rakumembraani omaduste ja käitumise kohta

(Weijers, 2015). Lisaks on leitud, et küllastumatuse aste võib olla oluliseks biomarkeriks rasvumuse juures ning seega viidata ka diabeedile (Velan *et al.*, 2007). Tehtud mudelis on küllastumatuse aste samapidises seoses teist tüüpi diabeedi tekkega, seega kõrgem küllastumatuse aste tähendab suuremat šanssi, et viie aasta jooksul kujuneb teist tüüpi diabeet.

3.3.2 Rasvumus

Rasvumus on liigse rasva kogunemine, mis kujutab ohtu tervisele. Haigus diagnoositakse kehamassiindeksi põhjal, mis näitab inimese pikkuse ning kaalu suhet. Rasvumus on muutumas maailmas aina suuremaks probleemiks ning seda peetakse nii diabeedi kui erinevate südame-veresoonkonna haiguste riskiteguriks. (World Health Organization, 2020)

Töös ei hinnatud rasvumust ise kehamassiindeksi põhjal vaid kasutati olemasolevaid diagnoose. Viie aasta jooksul liitumisest diagnoositi rasvumus 576 geenidoonoril. Tabelis 5 on välja toodud rasvumuse kohta tehtud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 5. Rasvumuse mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	-11,82	1,36	$< 2 \cdot 10^{-16}$
naine	0,85	0,12	$1,1 \cdot 10^{-13}$
vanus	-0,032	0,0036	$< 2 \cdot 10^{-16}$
kehamassiindeks	0,34	0,01	$< 2 \cdot 10^{-16}$
endine suitsetaja	0,048	0,17	0,77
ei ole kunagi suitsetanud	-0,31	0,12	0,011
suitsetamine teadmata	-9,32	305,0	0,98
algharidus	-0,75	1,35	0,58
põhiharidus	-0,28	1,30	0,83
keskharidus	-0,075	1,30	0,95
keskeriharidus	-0,15	1,30	0,91
rakenduslik kõrgharidus	-0,044	1,32	0,97
kõrgharidus	0,037	1,30	0,98
teaduskraad	-0,74	1,43	0,60
haridustase teadmata	-10,29	535,41	0,98
IDL-TG_%	0,076	0,020	$1,2 \cdot 10^{-4}$

Rasvumuse mudelis osutusid olulisteks tunnusteks sugu, vanus ning kehamassiindeks. Biomarkerina leiti aga vaid üks metaboliit, milleks on triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe keskmise tihedusega lipoproteiinides ehk IDL-molekulides (IDL-TG_%). Kehamassiindeks võib selgelt viidata rasvumuse tekkimisele viie aasta jooksul, seega vaid ühe metaboliidi olulisus ei tule üllatusena.

Triglütseriidid on energiaallikaks organismis (Ida-Tallinna Keskhaigla, 2009b). Triglütseriidide kõrget taset veres on ka varasemalt toodud välja kui ühte peamist düslipideemiat ehk vere kolesteroolisisalduse suurenemist rasvunute seas (Klop, Elte ja Cabezas, 2013). Tehtud mudelis osutus oluliseks just triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe IDL-molekulides.

Selgub, et kõrgem triglütseriidide ja lipiidide suhe suurendab šanssi, et viie aasta jooksul kujuneb välja rasvumus.

3.3.3 Lipoproteiiniainevahetuse häired ja muud lipideemiad

Lipoproteiiniainevahetuse häired on otseselt seotud lipoproteiinide ning neis sisalduvate ainete tasemetega veres. Peamisteks lipoproteiiniainevahetuse häireteks on LDL-hüperkolesteroleemia ehk kõrge LDL-kolesterooli tase, hüpertriglütserideemia ehk kõrge triglütseriidide tase, kombineeritud hüperlipideemia ning madal HDL-kolesterooli tase (Parhofer, 2016).

Viie aasta jooksul liitumisest kujunes lipoproteiiniainevahetuse häire või muu lipideemia välja 1135 geenidoonoril. Haiguse mudeldamisel osutusid oluliseks kuus metaboliiti. Tabelis 6 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 6. Lipoproteiiniainevahetuse häirete ja muude lipideemiate mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	-12,28	241,04	0,96
naine	0,010	0,080	0,90
vanus	0,033	0,0026	$4,9 \cdot 10^{-35}$
kehamassiindeks	0,024	0,0069	$6,7 \cdot 10^{-4}$
endine suitsetaja	0,30	0,12	0,011
ei ole kunagi suitsetanud	0,097	0,092	0,29
suitsetamine teadmata	3,07	1,32	0,020
algharidus	12,56	241,03	0,96
põhiharidus	12,65	241,03	0,96
keskharidus	13,15	241,03	0,96
keskeriharidus	13,27	241,03	0,96
rakenduslik kõrgharidus	13,37	241,03	0,96
kõrgharidus	13,21	241,03	0,96
teaduskraad	13,39	241,03	0,96
haridustase teadmata	1,40	915,06	1,0
S-LDL-PL	12,21	2,26	$6,3 \cdot 10^{-8}$
PUFA	0,85	0,12	$2,6 \cdot 10^{-12}$
Alb	-27,30	6,0	$5,3 \cdot 10^{-6}$
S-HDL-FC_%	-0,28	0,056	$5,1 \cdot 10^{-7}$
LA	-0,47	0,14	$5,2 \cdot 10^{-4}$
IDL-PL_%	-0,18	0,055	$1,1 \cdot 10^{-3}$

Sarnaselt teist tüüpi diabeedi ja rasvumusega osutusid oluliseks nii vanus kui ka kehamassiindeks. Lisaks osutusid olulisteks metaboliitideks

- fosfolipiidid väikestes väikese tihedusega lipoproteiinides ehk LDL-molekulides (S-LDL-PL),
- polüküllastumata rasvhapped (PUFA),
- albumiin (Alb),

- vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väikestes kõrge tihedusega lipoproteiinides ehk HDL-molekulides (S-HDL-FC_%),
- linoolhappe 18:2 (LA),
- fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe keskmise tihedusega lipoproteiinides ehk IDL-molekulides (IDL-PL_%).

Lipoproteiiniainevahetuse häireid ennustavaks biomarkeriks osutus fosfolipiidide tase väikestes LDL-molekulides, mille kõrgem tase suurendab lipoproteiiniainevahetuse häirete šanssi. Samuti fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe IDL-molekulides ning vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väikestes HDL-molekulides, mõlema suhte suurenemine vähendab häirete šanssi. Kõigi kolme metaboliidi puhul on tegemist lipoproteiinide koostises olevate osakestega.

Mudelist selgub, et kõrgem polüküllastumata rasvhapete tase suurendab lipoproteiiniainevahetuse häirete šanssi. Linoolhappe on polüküllastumata omega-6 rasvhape (Russo, 2009). Kõrgem linoolhappe tase kehas aga vähendab šanssi, et viie aasta jooksul tekkivad lipoproteiiniainevahetuse häired.

Albumiin on kõige suuremas koguses olev valk inimese vereplasmas. Albumiini toodetakse maksas ning albumiini madal tase võib viidata maksaprobleemidele. Lisaks on albumiin oluline vere transpordifunktsiooni juures. (Moman, Gupta ja Varacallo, 2020) Tehtud mudelis leiti, et albumiini taseme tõus vähendab lipoproteiiniainevahetuse häirete šanssi. Albumiini vähesus võib tõenäoliselt tekitada probleeme osakeste transpordil kehas ning seega soodustada lipoproteiiniainevahetuse häirete tekkimist.

3.3.4 Unehäired

Viie aasta jooksul Geenivaramuga liitumisest tekkisid unehäired 725 geenidoonoril. Unehäirete mudeldamisel osutus oluliseks üks metaboliit. Tabelis 7 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 7. Unehäirete mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	-18,19	235,97	0,94
naine	0,16	0,088	0,069
vanus	0,033	0,0026	$6,9 \cdot 10^{-38}$
kehamassiindeks	0,028	0,0073	$1,1 \cdot 10^{-4}$
endine suitsetaja	0,10	0,13	0,42
ei ole kunagi suitsetanud	-0,22	0,099	0,029
suitsetamine teadmata	-12,24	495,44	0,98
algharidus	11,67	235,97	0,96
põhiharidus	12,32	235,97	0,96
keskharidus	12,71	235,97	0,96
keskeriharidus	12,55	235,97	0,96
rakenduslik kõrgharidus	12,99	235,97	0,96
kõrgharidus	12,51	235,97	0,96
teaduskraad	12,68	235,97	0,96
haridustase teadmata	1,0	913,74	1,0
XL-HDL-FC_%	0,054	0,017	0,0012

Unehäirete mudeldamisel osutusid oluliseks nii vanus, kehamassiindeks kui vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes kõrge tihedusega lipoproteiinides ehk HDL-molekulides (XL-HDL-FC_%). Kõrgem vanus, kehamassiindeks ning väljatoodud metaboliidi tase suurendavad šanssi, et viie aasta jooksul tekkivad unehäired. Unehäireid on ka varasemalt seostatud metaboolsete häiretega ning täheldatud madalamat suurte

HDL-molekulite taset ebapiisava unega inimeste seas (Aho *et al.*, 2016). Siiski on unehäirete ning metaboliitide seosed paljuski teadmata.

3.3.5 Kõrgvererõhktõbi

Kõrgvererõhktõbi ehk primaarne hüpertensioon on haigus, mida iseloomustab teadmata põhjusega püsiv kõrge vererõhk (Bolívar, 2013). Kõrgvererõhktõbi koormab südant ja veresooni ning on riskiteguriks teiste südame-veresoonkonnahaiguste puhul (Teeäär *et al.*, 2019).

Viie aasta jooksul liitumisest kujunes kõrgvererõhktõbi 860 geenidoonoril. Haiguse mudeldamisel osutusid oluliseks vanus, kehamassiindeks ning kolm metaboliiti. Tabelis 8 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 8. Kõrgvererõhktõve mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	-16,19	188,01	0,93
naine	-0,04	0,08	0,61
vanus	0,039	0,0028	$1,6 \cdot 10^{-44}$
kehamassiindeks	0,070	0,0077	$9,1 \cdot 10^{-20}$
endine suitsetaja	-0,29	0,14	0,032
ei ole kunagi suitsetanud	0,057	0,093	0,54
suitsetamine teadmata	1,68	1,33	0,21
algharidus	11,54	188,01	0,95
põhiharidus	11,67	188,01	0,95
keskharidus	12,13	188,01	0,95
keskeriharidus	12,14	188,01	0,95
rakenduslik kõrgharidus	11,93	188,01	0,95
kõrgharidus	11,82	188,01	0,95
teaduskraad	11,57	188,01	0,95
haridustase teadmata	0,63	567,46	1,0
ApoB	0,99	0,14	$8,9 \cdot 10^{-12}$
Cit	-9,90	1,51	$5,7 \cdot 10^{-11}$
L-VLDL-C_%	-0,042	0,011	$8,1 \cdot 10^{-5}$

Kõrgvererõhktõvel leiti seoseid metaboliitidega

- apolipoproteiin B (ApoB),
- tsitraat (Cit),
- kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes väga madala tihedusega lipoproteiinides ehk VLDL-molekulides (L-VLDL-C_%).

Nii vanusel, kehamassiindeksil kui ka apolipoproteiinil B on kõrgvererõhktõve tekkimisega samapidine seos, nende tõusul ka kõrgvererõhktõve šanss kasvab.

Varasemalt on näidatud, et kõrge vererõhuga inimeste apolipoproteiini B tase on kõrgem kui tervete seas (Sei *et al.*, 1986).

Vastupidine seos kõrgvererõhktõve tekkimisega oli tsitraadil ning kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhtel suurtes VLDL-molekulides. Huvitaval kombel kolesterooli ja lipiidide suhte suurenemisel kõrgvererõhktõve šanss väheneb, kuigi VLDL-kolesterooli peetakse samuti n-ö halvaks kolesterooliks.

Tsitraat on oluline nii tsitraaditsükli kui veel mitmes rakuprotsessis. Metaboliidi roll haiguste tekkel pole seega üllatav, kuid vajab lähemat uurimist. (Williams ja O'Neill, 2018) Tsitraat moodustab nii kaltsiumi, magneesiumi kui ka tsingiga kelaatühendeid (Fischer *et al.*, 2014). Magneesium ning kaltsium aga langetavad kõrget ning aitavat hoida normaalset vererõhku (Karppanen, 1991). See võib olla põhjuseks, miks tsitraadi taseme suurenemisel kõrgvererõhktõve šanss väheneb.

3.3.6 Südamekahjustusega kõrgvererõhktõbi

Südamekahjustusega kõrgvererõhktõbi tähendab südameprobleeme, mille põhjustajaks on olnud kõrge vererõhk.

Südamekahjustusega kõrgvererõhktõbi tekkis uuritava aja jooksul 690 geenidoonoril. Mudeldamisel osutusid lisaks vanusele ja kehamassiindeksile oluliseks kolm metaboliiti. Tabelis 9 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 9. Südamekahjustusega kõrgvererõhktõve mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	-11,14	1,01	$1,8 \cdot 10^{-28}$
naine	-0,16	0,11	0,12
vanus	0,096	0,0041	$2,2 \cdot 10^{-123}$
kehamassiindeks	0,11	0,0092	$4,3 \cdot 10^{-36}$
endine suitsetaja	-0,13	0,15	0,40
ei ole kunagi suitsetanud	-0,22	0,12	0,071
suitsetamine teadmata	-10,21	268,85	0,97
algharidus	0,038	0,94	0,97
põhiharidus	-0,069	0,93	0,94
keskharidus	-0,06	0,93	0,95
keskeriharidus	-0,0087	0,92	0,99
rakenduslik kõrgharidus	-0,59	0,97	0,54
körgharidus	-0,37	0,93	0,69
teaduskraad	-1,06	1,04	0,31
haridustase teadmata	-9,22	535,41	0,99
XS-VLDL-TG	5,66	0,93	$1,3 \cdot 10^{-9}$
L-HDL-TG	-12,76	2,78	$4,5 \cdot 10^{-6}$
FAw3/FA	0,11	0,032	$8,3 \cdot 10^{-4}$

Südamekahjustusega kõrgvererõhktõvega seotud metaboliitideks on

- triglütseriidid väga väikestes väga madala tihedusega lipoproteiinides ehk VLDL-molekulides (XS-VLDL-TG),
- triglütseriidid suurtes kõrge tihedusega lipoproteiinides ehk HDL-molekulides (L-HDL-TG),
- omega-3 rasvhapete ja kõikide rasvhapete suhe (FAw3/FA).

Selgub, et kõrgem triglütseriidide tase väga väikestes VLDL-molekulides suurendab ning suurtes HDL-molekulides vähendab südamekahjustusega

kõrgvererõhktõve šanssi. Seega võivad triglütseriidid erinevates lipoproteiinides olla heaks südamekahjustusega kõrgvererõhktõve indikaatoriks. Kõrget triglütseriidide taset on ka varasemalt peetud südame-veresoonkonna haiguste riskifaktoriks (Talayero ja Sacks, 2011).

Tehtud mudelis omega-3 rasvhapete ja kõikide rasvhapete suhte suurenemine tõstab südamekahjustusega kõrgvererõhktõve šanssi. Tulemus on üllatav, kuna omega-3 rasvahappeid peetakse südame-veresoonkonna haiguste riski vähendavateks (Chaddha ja Eagle, 2015). Omega-3 rasvhapete ja kõikide rasvhapete suhte roll vajab seega lähemat uurimist.

3.3.7 Rinnaangiin

Stenokardia ehk rinnaangiin on rinnas esinev valu või ebamugavustunne, mis leiab aset, kui südamelihas ei saa piisavalt verd. Tavaliselt põhjustavad seda ummistunud või kitsenenud südamearterid. (American Heart Association, 2020)

Rinnaangiin kujunes 522 geenidoonoril viie aasta jooksul liitumisest. Haiguse mudeldamisel osutusid lisaks soole, vanusele ning kehamassiindeksile oluliseks kolm metaboliiti. Tabelis 10 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 10. Rinnaangiini mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	-20,25	360,05	0,96
naine	-0,63	0,11	$1,5 \cdot 10^{-8}$
vanus	0,099	0,0045	$1,0 \cdot 10^{-108}$
kehamassiindeks	0,036	0,010	$2,9 \cdot 10^{-4}$
endine suitsetaja	-0,25	0,17	0,15
ei ole kunagi suitsetanud	-0,17	0,13	0,19
suitsetamine teadmata	-12,00	443,56	0,98
algharidus	11,43	360,05	0,97
põhiharidus	11,33	360,05	0,97
keskharidus	11,04	360,05	0,98
keskeriharidus	11,28	360,05	0,98
rakenduslik kõrgharidus	11,54	360,05	0,97
kõrgharidus	10,92	360,05	0,98
teaduskraad	11,10	360,05	0,98
haridustase teadmata	0,69	953,35	1,0
XS-VLDL-TG_ %	0,062	0,011	$5,4 \cdot 10^{-8}$
Alb	-34,37	7,85	$1,2 \cdot 10^{-5}$
UnSat	2,99	0,89	$8,0 \cdot 10^{-4}$

Oluliseks osutunud metaboliitideks on

- triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe väga väikestes väga madala tihedusega lipoproteiinides ehk VLDL-molekulides (XS-VLDL-TG_ %),
- albumiin (Alb),
- küllastumatuse aste (UnSat).

Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe väga väikestes VLDL-molekulides on samapidises seoses rinnaangiini tekkega, seega kõrgem triglütseriidide ja

lipiidide suhe tõstab rinnaangiini tekkimise šanssi. Nagu varasemalt välja toodud, siis kõrget triglütseriidide taset peetakse südame-veresoonkonnahaiguste riskifaktoriks (Talayero ja Sacks, 2011).

Albumiin on vere transpordifunktsioonil oluliseks valguks (Moman, Gupta ja Varacallo, 2020). Tehtud mudeli põhjal kõrgem albumiini tase tähendab madalamat rinnaangiini tekke šanssi. Albumiini vähesus võib seega osutada probleemidele vere transpordifunktsiooniga ning olla oluline rinnaangiini tekkimisel.

Küllastumatuse astet on varasemalt seostatud ülekaalulisusega (Velan *et al.*, 2007). Ülekaalulisus on südame-veresoonkonna haiguste riskifaktoriks, seega tasub rinnaangiini seost leitud biomarkeriga lähemalt uurida. Selles töös leiti küllastumatuse aste ning rinnaangiini vahel samapidine seos. Küllastumatuse aste suurenemisel suureneb ka rinnaangiini tekkimise šanss.

3.3.8 Esmane ja korduv äge müokardiinfarkt

Ägeda müokardiinfarkti ehk südameinfarkti korral ei jõua veri arteriseinte lupjumise tõttu enam südamelihasesse. Hapnikupuuduse tagajärjel saab südamelihaskahjustada. (Lu *et al.*, 2015)

Esmane või korduv äge müokardiinfarkt diagnoositi viie aasta jooksul 146 geenidoonoril. Müokardiinfarkti mudeldamisel osutusid lisaks soole, vanusele ja kehamassiindeksile oluliseks kolm metaboliiti. Tabelis 11 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 11. Esmase ja korduva ägeda müokardiinfarki mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	-22, 21	601, 76	0, 97
naine	-1, 36	0, 25	$4, 8 \cdot 10^{-8}$
vanus	0, 15	0, 011	$1, 3 \cdot 10^{-37}$
kehamassiindeks	0, 067	0, 020	$7, 0 \cdot 10^{-4}$
endine suitsetaja	-0, 34	0, 32	0, 28
ei ole kunagi suitsetanud	-0, 59	0, 28	0, 036
suitsetamine teadmata	-10, 94	722, 64	0, 99
algharidus	10, 72	601, 76	0, 99
põhiharidus	10, 25	601, 76	0, 99
keskharidus	10, 16	601, 76	0, 99
keskeriharidus	9, 70	601, 76	0, 99
rakenduslik kõrgharidus	9, 43	601, 76	0, 99
kõrgharidus	9, 49	601, 76	0, 99
teaduskraad	9, 51	601, 76	0, 99
haridustase teadmata	2, 06	1574, 90	1, 0
M-HDL-CE	-8, 16	1, 18	$5, 2 \cdot 10^{-12}$
Glc	0, 24	0, 043	$3, 8 \cdot 10^{-8}$
S-HDL-CE	3, 99	1, 13	$4, 0 \cdot 10^{-4}$

Metaboliitidest osutusid oluliseks

- kolesterooli estrid keskmise suurusega kõrge tihedusega lipoproteiinides ehk HDL-molekulides (M-HDL-CE),
- glükoos (Glc),
- kolesterooli estrid väikestes kõrge tihedusega lipoproteiinides ehk HDL-molekulides (S-HDL-CE).

Tehtud mudelis kõrgem kolesterooli estrite tase keskmise suurusega HDL-molekulides vähendab südameinfarkti šanssi, kuid väikestes

HDL-molekulides suurendab südameinfarkti šanssi. Seega on oluline just HDL-molekulide suurus. Varasemalt on HDL-kolesterooli ja südame-veresoonkonnahaiguste vahel leitud vastupidine seos, kuid selle täpsed põhjused vajavad edasist uurimist (Gerl *et al.*, 2018). Kuna mudelis osutusid oluliseks just kolesterooli estrid, siis peab tähelepanu pöörama nende rollile.

Kõrgem glükoosi tase veres suurendab šanssi, et viie aasta jooksul tekib südameinfarkt. Kõrge veresuhkur viitab diabeedile, mille üheks tüsistuseks on veresoonte kahjustumine (Ida-Tallinna Keskaigla, 2009a). Sarnaselt südameinfarktile on ka teist tüüpi diabeedi šanss suurem vanemate ning kõrgema kehamassiindeksiga inimeste seas.

3.3.9 Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkuse korral ei pumpa südamelihased verd tavapäraselt ning seetõttu ei suuda organismi hapnikurikka verega varustada. Südamepuudulikkust võivad põhjustada näiteks diabeet, kõrgvererõhktõbi või südame isheemiatõbi, mille peamiseks sümptomiks on rinnaangiin. (Teeäär *et al.*, 2019)

Südamepuudulikkus diagnoositi 527 geenidoonoril viie aasta jooksul liitumisest. Südamepuudulikkuse mudeldamisel osutusid oluliseks neli metaboliiti. Tabelis 12 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 12. Südamepuudulikkuse mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	−9,93	1,37	$4,0 \cdot 10^{-13}$
naine	−0,48	0,13	$2,3 \cdot 10^{-4}$
vanus	0,13	0,0053	$4,2 \cdot 10^{-123}$
kehamassiindeks	0,083	0,010	$8,5 \cdot 10^{-16}$
endine suitsetaja	−0,48	0,19	0,011
ei ole kunagi suitsetanud	−0,44	0,14	0,0021
suitsetamine teadmata	−12,50	430,70	0,98
algharidus	−0,98	1,29	0,45
põhiharidus	−1,42	1,26	0,26
keskharidus	−1,38	1,25	0,27
keskeriharidus	−1,64	1,25	0,19
rakenduslik kõrgharidus	−2,33	1,34	0,082
kõrgharidus	−1,85	1,25	0,14
teaduskraad	−2,40	1,40	0,087
haridustase teadmata	−10,62	882,74	0,99
M-HDL-CE	−3,62	0,62	$4,2 \cdot 10^{-9}$
Crea	9,72	2,51	$1,1 \cdot 10^{-4}$
Ala	3,10	0,75	$3,4 \cdot 10^{-5}$
AcAce	4,84	1,36	$3,7 \cdot 10^{-4}$

Oluliseks osutunud metaboliitideks on

- kolesterooli estrid keskmise suurusega kõrge tihedusega lipoproteiinides ehk HDL-molekulides (M-HDL-CE),
- kreatiniin (Crea),
- alaniin (Ala),
- atsetoatsetaat (AcAce).

Kolesterooli estrite taseme tõus keskmise suurusega HDL-molekulides vähendab südamepuudulikkuse tekkimise šanssi. Vastupidist seost HDL-kolesterooli ning südame-veresoonkonnahaiguste vahel on välja toodud ka varem (Gerl *et al.*, 2018). Kolesterooli estrite roll vajab lähemat uurimist.

Kreatiniini,alaniini ning atsetoatsetaadi tasemete tõusud aga suurendavad šanssi, et viie aasta jooksul tekib südamepuudulikkus.

Kreatiniin on lihaste ainevahetuse lõppsaadus, mis filtreeritakse neerudes ning väljub kehast uriini kaudu (Seladi-Schulman, 2019). Kõrgenenud kreatiniinitaset seostatakse neeruprobleemidega. Neerupuudulikkus ning südamepuudulikkus esinevad tihti inimestel korraga ning arvatakse, et ühe haiguse olemasolu võib olla teise tekitajaks. Kahe haiguse omavaheliste seoste uurimisel on kreatiniini kasutatud varemgi. (Metra *et al.*, 2012) Töös valminud mudel näitab, et kreatiniin võib olla biomarkeriks südamepuudulikkuse ennustamisel.

Alaniin on asendatav aminohape, mis on oluline valkude ehituses ning lisaks sellele lihaste ja kesknärvisüsteemi energiaallikas (National Center for Biotechnology Information, 2020a). Alaniini ringluses olulise ensüümi alaniini aminotransferaasi mõju südame-veresoonkonnahaigustele on varasemalt uuritud ning seda peetakse võimalikuks biomarkeriks nende kujunemisel (Ndrepepa ja Kastrati, 2019). Alaniini ja südamepuudulikkuse vahelisi seoseid peab siiski lähemalt uurima.

Atsetoatsetaat on üks ketokehadest, mida maks sünteesib näiteks paastumise, aga ka südamepuudulikkuse ajal (Wende *et al.*, 2017). Varasemalt on kõrget atsetoatsetaadi taset südamepuudulikkusega patsientidel seostatud kõrgema suremusega (Yokokawa *et al.*, 2019). Töös

tehtud mudeli põhjal võib atsetoatsetaat olla biomarkeriks ka südamepuudulikkuse prognoosimisel.

3.3.10 Ateroskleroos

Ateroskleroos on veresoonte lupjumine, mis tähendab kolesterooli ja muude rasvade kogunemist arteriseintele (American Heart Association, 2017).

Ateroskleroos diagnoositi 301 geenidoonoril viie aasta jooksul liitumisest. Ateroskleroosi mudeldamisel osutusid lisaks soole, vanusele ja kehamassiindeksile oluliseks kaks metaboliiti. Tabelis 13 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 13. Ateroskleroosi mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	-13,01	1,79	$3,7 \cdot 10^{-13}$
naine	-0,64	0,18	$3,1 \cdot 10^{-4}$
vanus	0,16	0,0083	$6,1 \cdot 10^{-82}$
kehamassiindeks	0,053	0,014	$2,6 \cdot 10^{-4}$
endine suitsetaja	-0,17	0,26	0,49
ei ole kunagi suitsetanud	-0,33	0,21	0,12
suitsetamine teadmata	-10,69	443,66	0,98
algharidus	-1,22	1,71	0,48
põhiharidus	-1,13	1,68	0,50
keskharidus	-2,05	1,68	0,22
keskeriharidus	-1,75	1,67	0,30
rakenduslik kõrgharidus	-1,84	1,77	0,30
kõrgharidus	-2,20	1,68	0,19
teaduskraad	-3,36	1,99	0,091
haridustase teadmata	-9,52	882,74	0,99
IDL-TG_%	0,13	0,030	$3,0 \cdot 10^{-5}$
Crea	15,39	4,36	$4,1 \cdot 10^{-4}$

Oluliseks osutunud metaboliitideks on

- triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe keskmise tihedusega lipoproteiinides ehk IDL-molekulides (IDL-TG_%),
- kreatiniin (Crea).

Mõlema metaboliidi taseme tõus tõstab ka ateroskleroosi tekkimise šanssi viie aasta jooksul. Hüpertriglütserideemiat peetakse üheks südame-veresoonkonna haiguste riskifaktoriks ning kõrget triglütseriidide taset on ka varem seostatud ateroskleroosi tekkega (Talayero ja Sacks, 2011). Nagu varasemalt välja toodud, siis kõrget kreatiniinitaset seostatakse neeruprobleemidega ning neeruprobleemid on üheks südame-veresoonkonna haiguste riskifaktoriks (Metra *et al.*, 2012).

3.3.11 Põlveliigese artroos

Põlveliigese artroosi puhul on tegemist kogu liigest haarava põletikuga, mille sümptomiteks on koormusel tekkiv valu, liigesjäikus ning liikuvuse piiratus (Ortopeedia arstid AS, 2018).

Põlveliigese artroos kujunes viie aasta jooksul välja 827 geenidoonoril. Haiguse mudeldamisel osutusid lisaks soole, vanusele ja kehamassiindeksile oluliseks kolm metaboliiti. Tabelis 14 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 14. Põlveliigese artroosi mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	-13,80	1,60	$6,7 \cdot 10^{-18}$
naine	0,54	0,093	$9,2 \cdot 10^{-9}$
vanus	0,071	0,0032	$4,9 \cdot 10^{-109}$
kehamassiindeks	0,099	0,0076	$1,4 \cdot 10^{-38}$
endine suitsetaja	-0,11	0,14	0,44
ei ole kunagi suitsetanud	0,0051	0,10	0,96
suitsetamine teadmata	-12,08	332,34	0,97
algharidus	-0,34	0,93	0,71
põhiharidus	0,41	0,90	0,65
keskharidus	0,67	0,90	0,45
keskeriharidus	0,62	0,89	0,49
rakenduslik kõrgharidus	0,58	0,92	0,53
kõrgharidus	0,40	0,90	0,66
teaduskraad	0,15	0,98	0,88
haridustase teadmata	-10,35	535,41	0,98
IDL-C_ %	0,077	0,018	$2,0 \cdot 10^{-5}$
Cit	-6,14	1,55	$7,8 \cdot 10^{-5}$
S-HDL-FC	8,08	2,23	$2,9 \cdot 10^{-4}$

Oluliseks osutunud metaboliitideks on

- kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe keskmise tihedusega lipoproteiinides ehk IDL-molekulides (IDL-C_ %),
- tsitraat (Cit),
- vaba kolesterool väikestes kõrge tihedusega lipoproteiinides ehk HDL-molekulides (S-HDL-FC).

Kehamassiindeksit peetakse põlveliigese artroosi riskifaktoriks, sest kõrgem kaal tähendab ka suuremat jalaliigestele langevat koormust. Samuti

peetakse haigestumise riski suuremaks naiste ning vanemate inimeste seas. (Ortopeedia arstid AS, 2018) Kõiki neid riskifaktoreid kinnitas ka töös saadud mudel.

Nii kogu kolesterooli ja kõike lipiidide suhtel IDL-molekulides kui ka vaba kolesterooli tasemel väikestes HDL-molekulides on samapidine seos põlveliigese artroosi tekkimisega viie aasta jooksul.

Mitmed varasemad uuringud on sarnaselt tehtud mudelile leidnud seoseid kõrge kolesteroolitaseme ning põlveliigese artroosi vahel. Leitud seoste hulgas on nii sama- kui vastupidiseid seoseid, seega lõplikke järeldusi veel tehtud pole. Siiski usutakse, et kõrgel kolesteroolitasemel on roll ning selle parem mõistmine põlveliigese artroosi puhul on abiks haiguse ennetamisel. (Farnaghi *et al.*, 2017)

Hiljutises põlveliigese artroosiga inimeste seas läbi viidud uuringus leiti, et tsitraat on vastupidises seoses põlve struktuurimuutustega. Töös võeti arvesse tausttunnustena nii vanust, sugu kui ka kehamassiindeksit. Seega madal tsitraadi tase võib olla indikaatoriks põlveliigese artroosi kujunemisel ning edasi arenemisel. (Bian *et al.*, 2020) Käesolevas töös saadud mudel toetab leitud, nimelt tsitraadi taseme tõusmisel põlveliigese artroosi šanss väheneb.

3.3.12 Seljavalu

Seljavalu diagnoositi viie aasta jooksul esmakordselt 1727 geenidoonoril. Seljavalu mudeldamisel osutusid lisaks soole ja vanusele oluliseks kaks metaboliiti. Tabelis 15 on välja toodud saadud mudeli parameetrite hinnangud, standardvead ning p-väärtused.

Tabel 15. Seljavalu mudel

Tunnus	Parameetri hinnang	Standardviga	P-väärtus
vabaliige	−5,46	1,11	$8,6 \cdot 10^{-7}$
naine	0,36	0,066	$5,3 \cdot 10^{-8}$
vanus	0,0088	0,0019	$3,4 \cdot 10^{-6}$
kehamassiindeks	0,016	0,0061	0,0088
endine suitsetaja	−0,074	0,10	0,48
ei ole kunagi suitsetanud	−0,13	0,072	0,067
suitsetamine teadmata	−11,91	225,26	0,96
algharidus	−0,11	0,84	0,90
põhiharidus	0,53	0,82	0,51
keskharidus	0,42	0,81	0,60
keskeriharidus	0,72	0,81	0,38
rakenduslik kõrgharidus	0,40	0,83	0,63
kõrgharidus	0,38	0,81	0,64
teaduskraad	0,21	0,84	0,80
L-LDL-CE_ %	0,081	0,015	$9,1 \cdot 10^{-8}$
Cit	−5,0	1,13	$9,2 \cdot 10^{-6}$

Olulisteks metaboliitideks on

- kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe suurtes väikese tihedusega lipoproteiinides ehk LDL-molekulides (L-LDL-CE_ %),
- tsitraat (Cit).

Kõrgem kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe suurtes LDL-molekulides suurendab seljavalude tekkimise šanssi. Seljavalud võivad olla põhjustatud seljaajju viivate veresoonte lupjumisest, mille tulemusena ei jõua piisavalt verd seljaajju (Rubin, 2020). Veresoonte lupjumise ehk ateroskleroosi kujunemisega on aga seotud just LDL-kolesterool (FERENCE *et al.*, 2017). Kolesterooli estrite täpne mõju vajab lähemat uurimist.

Kõrgem tsitraadi tase vähendab seljavalude tekkimise šanssi. Tsitraadist saadud ühend itakonaat on antibakteriaalne ning põletikuvastane (Williams ja O'Neill, 2018). Seega võib see ühend olla seoseks tsitraadi ning seljavalude vahel.

3.3.13 Haigused oluliste metaboliitideta

Kummagi uuritud psüühika- ja käitumishäire puhul haigust metaboliitidega siduda ei saa. See tähendab, et nii dementsuse kui korduva depressiivse häire puhul ükski metaboliit oluliseks ei osutunud. Dementsust põhjustab peaaegu närvirakkude hukkumine, seega metaboliidid ei pruugi haiguse tekke juures olla piisavalt olulised. Rolli võis mängida ka asjaolu, et töös võeti kokku neli RHK-10 diagnoosi: dementsus Alzheimeri tõvest, vaskulaarne dementsus, dementsus muudest haigustest, täpsustamata dementsus. Nende diagnooside seotust metaboliitidega saaks uurida ka eraldi. Siiski võib eraldi uurimisel osutada probleemiks haigusjuhtude vähesus, kõikide dementsuse tüüpide peale kokku tekkis haigus viie aasta jooksul vaid 87 geenidonoril. Korduv depressiivne häire diagnoositi viie aasta jooksul 296 geenidonoril. See on levinud haiguseks, mille täpseid põhjuseid pole senini välja selgitatud (Marazziti *et al.*, 2014). Käesolevas töös ei õnnestunud leida ühtegi metaboliiti, mis haiguse teket prognoosida võiks.

Seoseid ei leitud ka metaboliitide ning kolme uuritud närvisüsteemihaiguse vahel, milleks olid Parkinsoni tõbi, Alzheimeri tõbi ning migreen. Parkinsoni tõve ning Alzheimeri tõve puhul leidis inimesi, kel viie aasta jooksul haigus tekkis, vastavalt vaid 42 ning 3. Seega oli uuritavaid liiga vähe, et teha haiguste ning metaboliitide seoste kohta järeldusi. Migreen diagnoositi viie aasta jooksul 165 geenidonoril. Haiguse mudeldamisel ükski metaboliit oluliseks ei osutunud. Migreeni täpsed põhjused pole teada

ning käesolevas töös uusi seoseid metaboliitide ning haiguse vahel leida ei õnnestunud.

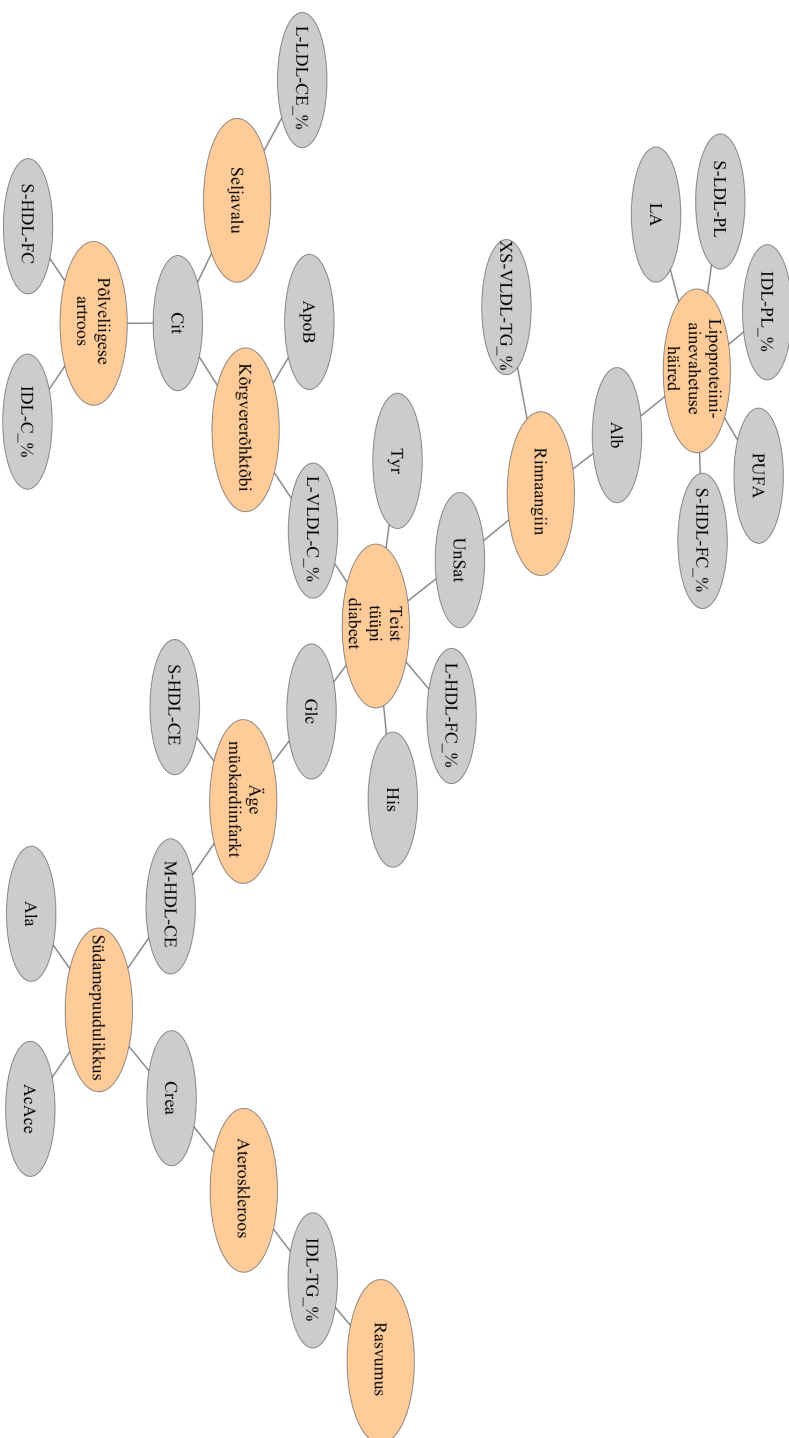
Uuritud haiguste seas oli enim vereringeelundite haigusi. Kolme diagnoosi puhul seoseid metaboliitidega ei leitud. Nendeks haigusteks olid kodade virvendus ja laperdus, muud südame arütmiaid ning insult. Kodade virvendus ja laperdus diagnoositi viie aasta jooksul 390 geenidonoril ning muud südame arütmiaid 687 geenidonoril. Kodade virvenduse ja laperduse ning muude südame arütmiate puhul otsiti metaboolseid biomarkereid nii eraldi kui ka diagnoosid ühendades. Oluliseks siiski ühtegi metaboliiti ei osutunud. Viie aasta jooksul liitumisest diagnoositi insult vaid 11 geenidonoril, seega insuldi ning metaboliitide kohta järeldusi teha ei saanud.

Astma on krooniline hingamisteede haigus, mis diagnoositi viie aasta jooksul 364 geenidonoril. Astmat mõjutavad nii geneetilised tegurid kui ka keskkond. Varasemalt on uuritud metaboliitide rolli astma kujunemisel ning leitud erinevaid biomarkereid, kuid selles töös neid kinnitada ei õnnestunud. (Zhu, Camargo ja Hasegawa, 2019)

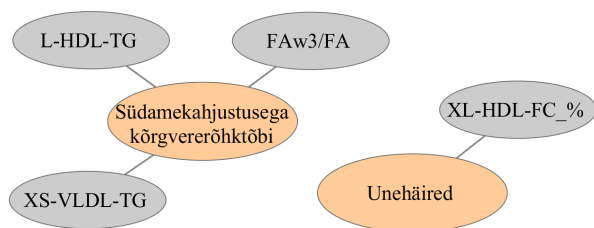
Allergiline kontaktdermatiit diagnoositi viie aasta jooksul 836 geenidonoril. Haiguse ning metaboliitide vahel seoseid ei leitud. Allergilise kontaktdermatiidi põhjuseks on eelnevalt välja kujunenud ülitundlikkus keskkonnas leiduvate molekulaarsete ainete suhtes (Kaur, 2010). Töös ülitundlikkuse tekkimise või haiguse kujunemisega potentsiaalselt seotud metaboliite ei leitud.

3.4 Haiguste võrgustik metaboliitide põhjal

Mitme haiguse puhul osutusid olulisteks samad metaboliidid. Ühiste metaboliitide abil loodi programmis Cytoscape haiguste võrgustik ning uuriti haigustevahelisi võimalikke seoseid. Haiguste võrgustikus ühendusid 12 haigusest 10 metaboliitide kaudu (joonis 1). Südamekahjustusega kõrgvererõhktõvel ja unehäiretel teiste haigustega ühiseid metaboliite ei leidunud (joonis 2). Võrgustikes on haigused kujutatud oranžide tippudena, metaboliidid hallide tippudena ning nendevahelised seosed märgitud servadena.



Joonis 1. Haiguste võrgustik metaboliitide põhjal. Haigused on kujutatud oranžide ning metaboliidid hallide tippudena, nendevahelised seosed servadena.



Joonis 2. Haigused ja metaboliidid, mis ei olnud ühenduses peamise võrgustikuga. Haigused on kujutatud oranžide ning metaboliidid hallide tippudena, nendevahelised seosed servadena.

Nii lipoproteiiniainevahetuse häirete ja muude lipideemiate kui rinnaangiini puhul osutus ühiseks oluliseks metaboliidiks albumiin (Alb). Albumiin on vere transpordifunktsioonil oluline valk (Moman, Gupta ja Varacallo, 2020). Nii lipoproteiiniainevahetuse häired kui ka rinnaangiin omasid albumiiniga vastupidist seost, seega albumiini vähesus võib olulise biomarkerina osutada probleemidele vere transpordifunktsiooni juures ning mõjutada nende haiguste teket.

Rinnaangiini ning teist tüüpi diabeedi ühine leitud biomarker on küllastumatuse aste (UnSat). Mõlema haiguse puhul leiti küllastumatuse astega samapidine seos. Küllastumatuse astet on varasemalt seostatud ülekaalulisusega, mis on nii diabeedi kui ka südame-veresoonkonna haiguste riskifaktoriks (Velan *et al.*, 2007).

Teist tüüpi diabeet osutus lisaks rinnaangiinile seotuks ka esmase ja korduva ägeda müokardiinfarktiga glükoosi (Glc) kaudu. Diabeedi sümptomiks olev püsiv kõrge glükoositase kahjustab nii veresooni kui närvikiude kogu organismis (Ida-Tallinna Keskhaigla, 2009a). Veresoonte kahjustus teeb diabeetikutest südame-veresoonkonna haiguste riskigrupi. Ägeda müokardiinfarkti tagajärjel võib olla häiritud glükoosi normaalne

metaboolne kontroll ning seega glükoosi tase kehas tõusta (Badiger, 2019). Glükoosi taset haiglasse saabumisel peetakse oluliseks biomarkeriks müokardiinfarkti suremuse ennustamisel sõltumata sellest, kas varasemalt on diagnoositud diabeet (*ibid.*).

Teist tüüpi diabeet osutus seotuks ka kõrgvererõhktõvega kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhte kaudu suurtes väga madala tihedusega lipoproteiinides ehk VLDL-molekulides (L-VLDL-C %). Mõlemal haigusel on metaboliidiga vastupidine seos, seega kõrgem kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes VLDL-molekulides vähendab haiguste tekkimise šanssi. Teist tüüpi diabeet ja kõrgvererõhktõbi esinevad tihti koos ning neil on ühised riskifaktorid nagu ülekaalulisus ning metaboolne sündroom (Cheung ja Li, 2012).

Esmast ja korduvat ägedat müokardiinfarkti ja südamepuudulikkust ühendab kolesterooli estrite tase keskmise suurusega kõrge tihedusega lipoproteiinides ehk HDL-molekulides (M-HDL-CE). Mõlemal haigusel leiti vastupidine seos metaboliidiga. Äge müokardiinfarkt ning südamepuudulikkus on tihedalt seotud, nimelt on südameinfarkt üks peamistest südamepuudulikkuse põhjustajatest (Cahill ja Kharbanda, 2017).

Nii südamepuudulikkuse kui ateroskleroosi puhul leiti olulise metaboliidina kreatiniin (Crea), mille tasemel on samapidine seos haiguste tekkimisega. Ateroskleroos on peamine südame-veresoonkonna haiguste põhjustaja, sealhulgas nii müokardiinfarkti kui südamepuudulikkuse põhjustaja (Frostegård, 2013). Seega võib kreatiniin olla oluliseks biomarkeriks südame-veresoonkonna haiguste prognoosimisel.

Ateroskleroosi ning rasvumust seob triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe

keskmise tihedusega lipoproteiinides ehk IDL-molekulides (IDL.TG_%). Mõlema haiguse ja metaboliidi vahel leiti samapidine seos. Ülekaal mõjutab triglütseriidide taset kehas ning kõrge triglütseriidide tase on levinud südame-veresoonkonna haiguste riskifaktor (Talayero ja Sacks, 2011).

Kõrgvererõhktõve, seljavalu ning põlveliigese artroosi puhul leiti olulise biomarkerina tsitraadi tase. Kõikide haiguste ja tsitraadi vahel leiti vastupidised seosed.

Põlveliigese artroosi kujunemisel peetakse üha olulisemaks vananemist ning metaboolse sündroomi sümptomeid. Kõrge vererõhu ehk hüpertensiooni ning põlveliigese artroosi omavahelise seose lähemal uurimisel selgus, et hüpertensioon võib olla eraldiseisevaks riskifaktoriks põlveliigese artroosi tekkel. Lisaks on leitud, et hüpertensioon, kõhurasvumus ning hüperglükeemia on põlveliigese artroosiga inimeste seas laiemalt levinud. (Zhang, Wang ja Liu, 2017)

3.5 Haiguste võrgustik komorbiidsuse põhjal

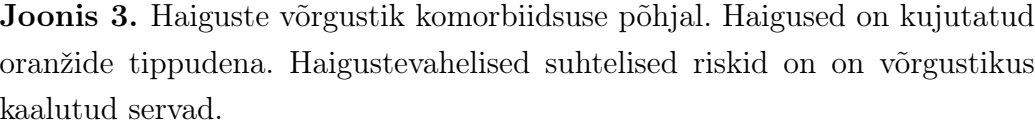
Teine haiguste võrgustik loodi komorbiidsuse skooride põhjal. Töös kasutatakse juhendaja koostöö raames Eesti Geenivaramu andmete põhjal arvutatud suhtelise riski väärtuseid. Arvutatud näitajateks on

- esimese haiguse risk, kui juba on diagnoositud teine haigus,
- teise haiguse risk, kui juba on diagnoositud esimene haigus,
- kahe mainitud suhtelise riski geomeetriline keskmine.

Võrgustiku loomiseks kasutatakse viimast mainitud näitajat ehk kahe suhtelise riski geomeetrilist keskmist.

Kui suhtelise riski väärtus on 1, siis haigused on üksteisest sõltumatud. Mida suurem on suhteline risk, seda tugevam on sõltuvus kahe haiguse vahel. (Kim, 2017)

Programmis Cytoscape filtreeriti kõikide haiguste paaride seast välja töös uuritud diagnooside omavahelised suhted. Töös vaadeldud 26 RHK-10 diagnoosi vahel on kokku 325 seost. Kõikidest seostest on suur osa nõrgad ehk suhtelised riskid on ühelähedased. Võrgustiku loomiseks kasutati tugevamaid seoseid, milleks valiti kõikide seoste hulgast 10% kõrgeima suhtelise riskiga seost ehk 32 seost. Nende hulgas madalaimaks suhteliseks riskiks on 5,79 ja kõrgeimaks 147,65. Nende seostega on ühendatud 14 uuritud diagnoosi, mis on võrgustikus oranžideks tippudeks. Haigustevaheliste suhteliste riskide põhjal on võrgustikus kaalutud servad. Saadud võrgustik on toodud joonisel 3.



Loodud võrgustikus osutusid tugevalt seotuks kõik uuritud dementsuse diagnoosid: dementsus Alzheimeri tõvest, vaskulaarne dementsus, dementsus muudest haigustest, täpsustamata dementsus. Seega esinevad diagnoosid tihti koos ning nende ühendamist töös saab pidada õigeks valikuks. Dementsuse diagnoosidega on tugevalt seotud Alzheimeri tõbi, mis on ka üheks peamiseks dementsuse põhjustajaks (Ikonomic ja DeKosky, 2014). Lisaks on haigustega tugevalt seotud Parkinsoni tõbi ning insult. Nende haigustega seotud metaboliite töös ei leitud, seega varem koostatud võrgustikuga tulemusi võimalik võrrelda pole.

Ootuspäraselt on komorbiidsuse võrgustikus tugevalt seotud esmane äge müokardiinfarkt ning korduv müokardiinfarkt, nende suhteliseks riskiks on 42,80. Ägeda müokardiinfarkti diagnoosid ühendati seega töös õigustatult. Mõlema infarkti diagnoosiga on seotud ka rinnaangiin, mis metaboliitide põhjal tehtud võrgustikus on südameinfarktiga seotud teist tüüpi diabeedi kaudu. Teist tüüpi diabeet komorbiidsuste põhjal tehtud võrgustikku sisse ei jäänud, selle riskide suhe rinnaangiiniga on 3,03, esmase ägeda müokardiinfarktiga 3,48 ning korduva müokardiinfarktiga 4,25.

Metaboliitide põhjal tehtud võrgustikus on esmane ja korduv äge müokardiinfarkt seotud südamepuudulikkusega. Seos tuleb tugevalt välja ka komorbiidsuste põhjal tehtud võrgustikus. Nimelt on südamepuudulikkuse suhteline risk esmase ägeda müokardiinfarktiga 8,89 ning korduva müokardiinfarktiga 17,04.

Südamepuudulikkus ning ateroskleroos on metaboliitide võrgustikus omavahel seotud kreatiniini kaudu. Haiguste seos tuleb välja ka komorbiiduse võrgustikus, nendevaheline suhteline risk on 5,89.

Metaboliitide võrgustikus on ateroskleroos lisaks seotud ka rasvumusega,

kuid komorbiidsuse võrgustikku see diagnoos ei mahtunud. Haiguste suhteline risk on vaid 1,25, mis näitab nendevahelist nõrka seost. Samuti ei mahtunud võrgustikku lipoproteiiniainevahetuse häired ja muud lipideemiad. Diagnoos on metaboliitide võrgustikus seotud rinnaangiiniga, kuid haiguste seos suhtelise riskiga 2,87 ei osutunud komorbiidsuste seas piisavalt tugevaks.

Kõrgvererõhktõbi on metaboliitide võrgustikus seotud kolme haigusega: teist tüüpi diabeediga, seljavaluga ja põlveliigese artroosiga. Ükski neist haigustest komorbiidsuse võrgustikku ei mahtunud. Kõrgvererõhktõve ja seljavalu suhteline risk on 1,37, kõrgvererõhktõve ja teist tüüpi diabeedi suhteline risk on 3,29 ning kõrgvererõhktõve ja põlveliigese artroosi suhteline risk on 2,19.

4 Arutelu

Töös leiti 12 haigusel seoseid metaboliitidega. Kokku leiti 28 erinevat haiguste juures olulist metaboliiti ning 37 haiguse ja metaboliidi vahelist seost. Haiguste ning metaboliitide vahelised seosed valideeriti varasema kirjanduse põhjal. Leitud biomarkerid võivad prognoosida haiguste teket viie aasta jooksul. Mitmed leitud biomarkerid kinnitavad varasemaid tulemusi, kuid põhjuslikke järeldusi käesolevas töös teha ei saa. Selleks vajavad metaboliitide ning haiguste paarid lähemat uurimist, kuid töös piisavalt põhjalikuks minna polnud ajaliselt võimalik. Seosed tuleb valideerida eraldiseisvas andmestikus, mida on tulevikus plaanis teha. Selleks saab kasutada FINRISK 1997 metabooloomika andmestiku, mida mainiti töös Fischer *et al.* (2014) varasemalt tehtud uuringu juures. Eraldiseisva andmestiku puudumisel on võimalik olemasolev jagada kaheks, millest ühte osa kasutada mudelite tegemiseks ning teist valideerimiseks. Käesolevas töös seda võimalust ei kasutatud, kuna sooviti iga haiguse kohta teha mudelid võimalikult suure andmestiku põhjal. Seetõttu kasutati leitud seoste valideerimiseks ainult kirjandust.

Kümnel haigusel olulisi biomarkereid leida ei õnnestunud. Parkinsoni tõve, Alzheimeri tõve ning insuldi puhul oli põhjuseks vähene diagnooside arv. Dementsuse, korduva depressiivse häire, migreeni, kodade virvenduse ja laperduse, muude südame arütmiate, astma ning allergilise kontaktdermatiidi puhul võib põhjuseid olla erinevaid. Haiguste tekkemehhanismide juures on lisaks metaboolsetele muutustele mitmeid erinevaid tegureid. Käesolevas töös võeti küll arvesse geenidoonori sugu, vanust, kehamassiindeksit, haridustaset ning suitsetamist, kuid mitte teisi haiguste tekke juures olulisi faktoreid. Haiguste tekke paremaks

prognoosimiseks saaks sisse tuua ka geeninfo, seda näiteks geneetiliste riskiskooride näol. Töös kasutatud metaboolomika andmestik koondas 225 TMR-spektroskoopia abil mõõdetud metaboliiti. Metaboliite on siiski rohkem ning haiguste puhul võivad olulised olla sellised, mida antud meetodil tuvastada ei õnnestunud.

Pärast metaboliitide ning haiguste seoste lähemat uurimist peab jõudma ka selleni, kuidas metaboliitide tasemeid kehas korrigeerida, et teadmisi haiguste ennetamisel kasutada saaks.

Metaboliitide põhjal loodud haiguste võrgustikus tulid välja seosed erinevate südame-veresoonkonna haiguste ning nende riskifaktoriteks peetavate diagnooside vahel. Rasvumust peetakse riskifaktoriks nii teist tüüpi diabeedi, kõrgvererõhktõve kui kõikide südame-veresoonkonnahaiguste puhul. Diabeedi puhul esinev püsiv kõrge veresuhkur ning kõrgvererõhktõve puhul esinev püsiv kõrge vererõhk on mõlemad nii südamele kui veresoontele koormavad. Rasvumuse puhul ladestub üleliigne kolesterool arteriseintele ning põhjustab veresoonte lupjumist ehk ateroskleroosi. Selle tulemusel tekivad raskemad südame-veresoonkonnahaigused nagu müokardiinfarkt ning südamepuudulikkus. Mitmete haiguste tekkemehhanismid on seega sarnased ning nende koosinemine vajab lähemat uurimist. Kõrgvererõhktõvega osutusid seotuks seljavalu ning põlveliigese artroos. Hiljuti on põlveliigese artroosi teket hakatud seostama metaboolse sündroomi tunnustega, seega on leitud seos oluline edasisel põlveliigese artroosi tekke uurimisel.

Töös uuritud südame-veresoonkonna haigused osutusid tugevalt seotuks ka komorbiidsuse skooride põhjal. See rõhutab haiguste tekkemehhanismide sarnasust ning näitab, et ühe haiguse kujunemisel on suur risk ka teise

sarnase haiguse tekkeks. Ateroskleroosi ning südamepuudulikkusega tugevalt komorbiidseteks osutusid dementsuse diagnoosid, mis on sarnaselt südame-veresoonkonnahaigustele pika aja jooksul kujunevad ning vanemas eas laiemalt levinud haigused. Erinevad dementsuse diagnoosid on sarnased ning seega võeti oluliste metaboliitide otsimisel õigustatult kokku. Dementsuse diagnoosidega osutusid komorbiidseteks veel Alzheimeri tõbi, Parkinsoni tõbi ning insult, mis oli oodatav, kuna kõik need haigused võivad põhjustada dementsust. Viimati mainitud haiguste tekke prognoosimisel olulisi metaboliite kahjuks töös leida ei õnnestunud.

Kokkuvõte

Haiguste uurimine on pidevalt aktuaalne, et leida üha paremaid viise nende ennetamiseks ning raviks. Metaboolsed muutused mõjutavad kogu keha ning on seetõttu olulised paljude haiguste tekkemehhanismide juures. Metaboliitide abil saab tuvastada need muutused ning võimalik haiguse teke.

Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu ulatuslike andmete põhjal otsiti seoseid levinumate haiguste ning metaboliitide vahel. Töösse valiti 22 haigust, mis on ühed geenidonorite seas sagedamini diagnoositutest. Geenivaramu andmebaasist võeti välja kõik haigustele vastavad geenidonorite diagnoosid, mis on pärit nii Eesti Haigekassast, e-tervise portaalist kui geenidonorite küsimustikest. Uuriti, kas liitumisel TMR-spektroskoopia abil mõõdetud metaboliitide tasemed võivad olla biomarkeriteks haiguse tekkele viie aasta jooksul. Olulised metaboliidid leiti logistilise regressiooni mudelite abil, võttes arvesse ka geenidoonori sugu, vanust, kehamassiindeksit, haridustaset ning suitsetamist.

Metaboolseid biomarkereid, mis võivad prognoosida haiguse teket viie aasta jooksul, leiti 12 haigusel. Kokku tuvastati 37 haiguste ning metaboliitide vahelist seost, mis valideeriti kirjanduse põhjal. Mitmed leitud biomarkerid kinnitavad varasemaid tulemusi, kuid käesolevas töös põhjuslikke järeldusi teha ei saa. Leitud seoseid saab aga kasutada edaspidistes uuringutes, plaanis on need valideerida eraldiseisvas andmestikus.

Metaboolseid biomarkereid ei leitud 10 haigusel. Mitmel juhul oli põhjuseks vähene geenidonorite arv, kel haigus viie aasta jooksul liitumisest esmakordselt diagnoositi. Kuna haiguste tekkemehhanismide juures on lisaks metaboolsetele muutustele mitmeid erinevaid tegureid, mida töös ei

arvestatud, siis ei pruugi uuritavate metaboliitide mõju olla piisavalt oluline. Haiguste paremaks prognoosimises saaks kasutada veel geneetilisi riskiskoori, samuti on teistel meetoditel võimalik tuvastada rohkem erinevaid metaboliite.

Nii metaboliitide kui varasemalt arvatud komorbiidsuse skooride põhjal loodi haiguste võrgustikud. Metaboliitide kaudu seotud haiguste suhteid vaadeldi lähemalt ning võrreldi komorbiidsuse põhjal valminud võrgustikuga. Mitmed haigustevahelised seosed esinevad mõlemas võrgustikus, näiteks on omavahel tugevalt seotud südame-veresoonkonnahaigused. Metaboliitide kaudu tulid välja südame-veresoonkonnahaiguste seosed nende riskifaktoriteks peetavate diagnooside rasvumuse, teist tüüpi diabeedi ning kõrgvererõhktõvega. Töös leiti tugevalt komorbiidseid haigusi, mille puhul olulisi metaboliite leida ei õnnestunud. Nendeks olid näiteks Alzheimeri tõbi, Parkinsoni tõbi ning insult, mis on kõik dementsuse põhjustajateks ning dementsuse diagnoosidega tugevalt komorbiidsed. Ühtegi olulist metaboliiti haiguste tekke prognoosimiseks aga ei leitud.

Töös leiti mitmeid huvitavaid seoseid haiguste ning metaboliitide vahel, mida uuritakse edasi ning valideeritakse eraldiseisvas andmestikus. Nende abil võib tulevikus olla võimalik haigusi prognoosida ning metaboliitide tasemete korrigeerimisel neid ka ennetada.

Kasutatud kirjandus

- Aho, V., Ollila, H. M., Kronholm, E., Bondia-Pons, I., Soininen, P., Kangas, A. J., Hilvo, M., Seppälä, I., Kettunen, J., Oikonen, M., Raitoharju, E., Hyötyläinen, T., Kähönen, M., Viikari, J. S., Härmä, M., Sallinen, M., Olkkonen, V. M., Alenius, H., Jauhiainen, M., Paunio, T., Lehtimäki, T., Salomaa, V., Orešič, M., Raitakari, O. T., Ala-Korpela, M. ja Porkka-Heiskanen, T. (2016). "Prolonged sleep restriction induces changes in pathways involved in cholesterol metabolism and inflammatory responses". *Scientific Reports* 6. DOI: 10.1038/srep24828.
- American Heart Association (2017). *Atherosclerosis*. URL: <https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/about-cholesterol/atherosclerosis> (vaadatud 10.05.2020).
- American Heart Association (2020). *Angina Pectoris (Stable Angina)*. URL: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/angina-chest-pain/angina-pectoris-stable-angina> (vaadatud 03.05.2020).
- Ander, B. P., Dupasquier, C. M., Prociuk, M. A. ja Pierce Facc Faha, G. N. (2003). "Polyunsaturated fatty acids and their effects on cardiovascular disease". *Experimental and clinical cardiology* 8.4, lk. 164–172. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2719153/>.
- Badiger, S. (2019). "Hyperglycaemia and Myocardial Infarction". *British Journal of Medical Practitioners* 12.2, lk. 10. URL: <https://www.bjmp.org/files/2019-12-2/bjmp-2019-12-2-a010.pdf>.
- Bian, F., Ruan, G., Xu, J., Wang, K., Wu, J., Ren, J., Chang, B. ja Ding, C. (2020). "Associations of serum citrate levels with knee structural changes and cartilage enzymes in patients with knee osteoarthritis". *International Journal of Rheumatic Diseases* 23.3, lk. 435–442. ISSN: 1756-1841. DOI: 10.1111/1756-185X.13787.
- Bolívar, J. J. (2013). "Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology". *International Journal of Hypertension*. DOI: 10.1155/2013/547809.
- Cahill, T. J. ja Kharbanda, R. K. (2017). "Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention:

- Mechanisms, incidence and identification of patients at risk". *World Journal of Cardiology* 9.5, lk. 407–415. DOI: 10.4330/wjc.v9.i5.407.
- Chaddha, A. ja Eagle, K. A. (2015). "Omega-3 Fatty Acids and Heart Health". *Circulation* 132.22, lk. 350–352. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015176.
- Chen, S. Y., Feng, Z. ja Yi, X. (2017). "A general introduction to adjustment for multiple comparisons". *Journal of Thoracic Disease* 9.6, lk. 1725–1729. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.34.
- Cheung, B. M. ja Li, C. (2012). "Diabetes and hypertension: Is there a common metabolic pathway?" *Current Atherosclerosis Reports* 14, lk. 160–166. DOI: 10.1007/s11883-012-0227-2.
- Dona, A. C., Kyriakides, M., Scott, F., Shephard, E. A., Varshavi, D., Veselkov, K. ja Everett, J. R. (2016). "A guide to the identification of metabolites in NMR-based metabolomics/metabolomics experiments". *Computational and Structural Biotechnology Journal* 14, lk. 135–153. DOI: 10.1016/j.csbj.2016.02.005.
- Farnaghi, S., Crawford, R., Xiao, Y. ja Prasad, I. (2017). "Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease". *International Journal of Rheumatic Diseases* 20.2, lk. 131–140. DOI: 10.1111/1756-185X.13061.
- Feingold, K. R. ja Grunfeld, C. (2000). *Introduction to Lipids and Lipoproteins*. South Dartmouth: MDText.com, Inc. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247089>.
- Feng, R. N., Niu, Y. C., Sun, X. W., Li, Q., Zhao, C., Wang, C., Guo, F. C., Sun, C. H. ja Li, Y. (2013). "Histidine supplementation improves insulin resistance through suppressed inflammation in obese women with the metabolic syndrome: A randomised controlled trial". *Diabetologia* 56.5, lk. 985–994. DOI: 10.1007/s00125-013-2839-7.
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Sluis, B. van de, Taskinen, M.-R., Tokgozoglu, L., Landmesser, U., Laufs, U., Wiklund, O., Stock, J. K., John Chapman, M. ja Catapano, A. L. (2017). "Low-density lipoproteins cause atherosclerotic

- cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel”. *European Heart Journal* 38.32, lk. 2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- Fischer, K., Kettunen, J., Würtz, P., Haller, T., Havulinna, A. S., Kangas, A. J., Soininen, P., Esko, T., Tammesoo, M.-L., Mägi, R., Smit, S., Palotie, A., Ripatti, S., Salomaa, V., Ala-Korpela, M., Perola, M. ja Metspalu, A. (2014). “Biomarker Profiling by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for the Prediction of All-Cause Mortality: An Observational Study of 17,345 Persons”. *PLoS Medicine* 11.2. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001606.
- Frostegård, J. (2013). “Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease”. *BMC Medicine* 11.117. DOI: 10.1186/1741-7015-11-117.
- Gerl, M. J., Vaz, W. L., Domingues, N., Klose, C., Surma, M. A., Sampaio, J. L., Almeida, M. S., Rodrigues, G., Araújo-Gonçalves, P., Ferreira, J., Borbinha, C., Marto, J. P., Viana-Baptista, M., Simons, K. ja Vieira, O. V. (detsember 2018). “Cholesterol is Inefficiently Converted to Cholesteryl Esters in the Blood of Cardiovascular Disease Patients”. *Scientific Reports* 8.1, lk. 1–11. DOI: 10.1038/s41598-018-33116-4.
- Ida-Tallinna Keskhaigla (2009a). *Diabeet*. Patsiendi infoleht. URL: https://www.itk.ee/upload/files/Patsiendi-infomaterjal/ITK530_Diabeet.pdf (vaadatud 02.05.2020).
- Ida-Tallinna Keskhaigla (2009b). *Düslipideemia*. Patsiendi info. URL: https://www.itk.ee/upload/files/Patsiendi-infomaterjal/ITK425_Dyslípideemia.pdf (vaadatud 09.05.2020).
- Ikonomic, M. D. ja DeKosky, S. T. (2014). “Alzheimer’s Disease”. Teoses: *Metabolism of human diseases: Organ physiology and pathophysiology*. Toim. E. Lammert ja M. Zeeb. Springer, Vienna, lk. 35–40. DOI: 10.1007/978-3-7091-0715-7_7.
- James, G., Witten, D., Hastie, T. ja Tibshirani, R. (2013). *An Introduction to Statistical Learning*. Köide 103. Springer Texts in Statistics. New York: Springer New York, lk. 130–137. ISBN: 978-1-4614-7137-0. DOI: 10.1007/978-1-4614-7138-7. URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7138-7>.

- Jolliffe, I. T. ja Cadima, J. (2016). "Principal component analysis: a review and recent developments". *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 374.2065. DOI: 10.1098/rsta.2015.0202.
- Kaart, T. (2012). *Fisleri täpne test*. URL: http://ph.emu.ee/%7B%7Dktanel/bin%7B%5C_%7Dtunnuste%7B%5C_%7Danalyys/pt27.php (vaadatud 15.05.2020).
- Karppanen, H. (1991). "Minerals and Blood Pressure". *Annals of Medicine* 23.3, lk. 299–305. DOI: 10.3109/07853899109148064.
- Kaur, S. (2010). "Kontaktdermatiit". *Eesti Arst* 89.4, lk. 260–266. URL: <https://eestiartst.ee/kontaktdermatiit/>.
- Kim, H.-Y. (2017). "Statistical notes for clinical researchers: Risk difference, risk ratio, and odds ratio". *Restorative Dentistry & Endodontics* 42.1, lk. 72. DOI: 10.5395/rde.2017.42.1.72.
- Klop, B., Elte, J. W. F. ja Cabezas, M. C. (2013). "Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets". *Nutrients* 5.4, lk. 1218–1240. DOI: 10.3390/nu5041218.
- LaMorte, W. W. (2016). *Lipids*. URL: http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH/PH709_BasicCellBiology/PH709_BasicCellBiology4.html (vaadatud 09.05.2020).
- Liu, J., Semiz, S., Lee, S. J. van der, Spek, A. van der, Verhoeven, A., Klinken, J. B. van, Sijbrands, E., Harms, A. C., Hankemeier, T., Dijk, K. W. van, Duijn, C. M. van ja Demirkan, A. (2017). "Metabolomics based markers predict type 2 diabetes in a 14-year follow-up study". *Metabolomics* 13.9, lk. 1–11. DOI: 10.1007/s11306-017-1239-2.
- Lu, L., Liu, M., Sun, R. R., Zheng, Y. ja Zhang, P. (2015). "Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments". *Cell Biochemistry and Biophysics* 72, lk. 865–867. DOI: 10.1007/s12013-015-0553-4.
- Mahley, R. W., Innerarity, T. L., Rall, S. C. ja Weisgraber, K. H. (1984). "Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function". *Journal of Lipid Research* 25, lk. 1277–1294. URL: <https://www.jlr.org/content/25/12/1277.full.pdf>.

- Marazziti, D., Rutigliano, G., Baroni, S. ja Dell'Osso, L. (2014). "Major Depressive Disorder". Teoses: *Metabolism of human diseases: Organ physiology and pathophysiology*. Toim. E. Lammert ja M. Zeeb. Springer, Vienna, lk. 11–16. DOI: 10.1007/978-3-7091-0715-7_3.
- Metra, M., Cotter, G., Gheorghiade, M., Cas, L. D., Voors, A. A. ja Ferrari, R. (2012). "The role of the kidney in heart failure". *European Heart Journal* 33.17, lk. 2135–2142. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs205.
- Moman, R. N., Gupta, N. ja Varacallo, M. (2020). "Physiology, Albumin". *StatPearls*. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083605>.
- Nagy, K. ja Tiuca, I.-D. (2017). "Importance of Fatty Acids in Physiopathology of Human Body". Teoses: *Fatty Acids*. InTech. DOI: 10.5772/67407.
- National Center for Biotechnology Information (2020a). *Alanine*. PubChem Compound Database. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alanine> (vaadatud 03.05.2020).
- National Center for Biotechnology Information (2020b). *Cholesterol*. PubChem Compound Database. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol> (vaadatud 09.05.2020).
- National Research Council (US) Subcommittee (1989). "Protein and Amino Acids". Teoses: *Recommended Dietary Allowances: 10th Edition*. Washington: National Academies Press (US). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234922/>.
- Ndrepepa, G. ja Kastrati, A. (2019). "Alanine aminotransferase—a marker of cardiovascular risk at high and low activity levels". *Journal of Laboratory and Precision Medicine* 4. DOI: 10.21037/jlpm.2019.08.01.
- Ortopeedia arstid AS (2018). "Põlveliigese artroos - kas ravitav haigus?" *Elutark* 7. URL: https://www.ortopeediaarstid.ee/wp-content/uploads/2018/11/Elutark_2018_7.pdf.
- Parhofer, K. G. (2016). "The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism". *Deutsches Arzteblatt international* 113.15, lk. 261–268. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0261.
- Rubin, M. (2020). *Spinal Cord Infarction*. MSD MANUAL Professional Version. URL:

- <https://www.msmanuals.com/professional/neurologic-disorders/spinal-cord-disorders/spinal-cord-infarction> (vaadatud 10.05.2020).
- Russo, G. L. (2009). "Dietary n - 6 and n - 3 polyunsaturated fatty acids: From biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention". *Biochemical Pharmacology* 77.6, lk. 937–946. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.10.020.
- Sánchez-Valle, J., Tejero, H., María Fernández, J., Juan, D., Capella-Gutiérrez, S., Al-Shahrour, F., Tabarés-Seisdedos, R., Pancaldi, V. ja Valencia, A. (2018). "Unveiling the molecular basis of disease co-occurrence: towards personalized comorbidity profiles". *bioRxiv*. DOI: 10.1101/431312.
- Sei, L. S., Man, J. Y., Joo, O. D., Ho, L. M., Soon, C. E. ja Jong, L. S. (1986). "Plasma Apolipoproteins and Lipids in Normal Persons and Patients with Hypertension". *The Korean Journal of Internal Medicine* 1.2, lk. 214–222. DOI: 10.3904/kjim.1986.1.2.214.
- Seladi-Schulman, J. (2019). *Symptoms of High Creatinine Levels*. Healthline. URL: <https://www.healthline.com/health/high-creatinine-symptoms> (vaadatud 10.05.2020).
- Stan Căková, A., Civelek, M., Saleem, N. K., Soininen, P., Kangas, A. J., Cederberg, H., Paananen, J., Pihlajamäki, J., Bonnycastle, L. L., Morken, M. A., Boehnke, M., Pajukanta, P., Lusi, A. J., Collins, F. S., Kuusisto, J., Ala-Korpela, M. ja Laakso, M. (2012). "Hyperglycemia and a Common Variant of GCKR Are Associated With the Levels of Eight Amino Acids in 9,369 Finnish Men". *Diabetes* 61, lk. 1895–1902. DOI: 10.2337/db11-1378.
- Zhang, Y. M., Wang, J. ja Liu, X. G. (2017). "Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis". *Medicine (United States)* 96.32. DOI: 10.1097/MD.00000000000007584.
- Zhu, Z., Camargo, C. A. ja Hasegawa, K. (2019). "Metabolomics in the prevention and management of asthma". *Expert Review of Respiratory Medicine* 13.12, lk. 1135–1138. DOI: 10.1080/17476348.2019.1674650.

- Talayero, B. G. ja Sacks, F. M. (2011). "The role of triglycerides in atherosclerosis". *Current Cardiology Reports* 13.6, lk. 544–552. DOI: 10.1007/s11886-011-0220-3.
- Teeäär, T., Miitel, Ü., Vool, E., Elmet, A., Elmet, M. ja Aasaru, M. (2019). *Krooniline südamepuudulikkus*. Tartu Ülikooli Kliinikum. URL: <https://www.kliinikum.ee/patsiendiinfo-andmebaas/krooniline-sudamepuudulikkus/> (vaadatud 03.05.2020).
- Tervise ja Heaolu Infosüsteemide Keskus (2020). *RHK-10*. URL: <http://pub.e-tervis.ee/classifications/RHK-10> (vaadatud 02.05.2020).
- Thirumurugan, D., Cholarajan, A., Raja, S. S. ja Vijayakumar, R. (2018). "An Introductory Chapter: Secondary Metabolites". Teoses: *Secondary Metabolites - Sources and Applications*. InTech. DOI: 10.5772/intechopen.79766.
- Velan, S., Durst, C., Lemieux, S., Raylman, R., Spencer, R., Bryner, R., Alway, S. ja Thomas, M. (2007). "Degree of unsaturation: A potential biomarker for investigating human obesity". *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 15, lk. 650. URL: <https://cds.ismrm.org/ismrm-2007/files/00650.pdf>.
- Weijers, R. (2015). "Unsaturation index and type 2 diabetes: Unknown, unloved". *World J Meta-Analysis* 3.2, lk. 89–92. DOI: 10.13105/wjma.v3.i2.89.
- Wende, A. R., Brahma, M. K., McGinnis, G. R. ja Young, M. E. (2017). "Metabolic Origins of Heart Failure". 2.3, lk. 297–310. DOI: 10.1016/j.jacbts.2016.11.009.
- Williams, N. C. ja O'Neill, L. A. (2018). "A role for the krebs cycle intermediate citrate in metabolic reprogramming in innate immunity and inflammation". *Frontiers in Immunology* 9.141. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00141.
- World Health Organization (2020). *Obesity*. URL: <https://www.who.int/topics/obesity/en/> (vaadatud 02.05.2020).
- Yokokawa, T., Yoshihisa, A., Kanno, Y., Abe, S., Misaka, T., Yamada, S., Kaneshiro, T., Sato, T., Oikawa, M., Kobayashi, A., Nakazato, K., Ishida, T. ja Takeishi, Y. (2019). "Circulating acetoacetate is associated with poor

prognosis in heart failure patients". *IJC Heart and Vasculature* 25. DOI:
10.1016/j.ijcha.2019.100432.

Lisa 1. TMR-spektroskoopia abil mõõdetud metaboliidid

Kood	Kirjeldus
XXL-VLDL-P	Külomikronite ja ekstreemselt suurte VLDL-osakeste kontsentratsioon
XXL-VLDL-L	Kõik lipiidid külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-osakestes
XXL-VLDL-PL	Fosfolipiidid külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-osakestes
XXL-VLDL-C	Kogu kolesterool külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-osakestes
XXL-VLDL-CE	Kolesterooli estrid külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-osakestes
XXL-VLDL-FC	Vaba kolesterool külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-osakestes
XXL-VLDL-TG	Triglütseriidid külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-osakestes
XL-VLDL-P	Väga suurte VLDL-osakeste kontsentratsioon
XL-VLDL-L	Kõik lipiidid väga suurtes VLDL-osakestes
XL-VLDL-PL	Fosfolipiidid väga suurtes VLDL-osakestes
XL-VLDL-C	Kogu kolesterool väga suurtes VLDL-osakestes
XL-VLDL-CE	Kolesterooli estrid väga suurtes VLDL-osakestes
XL-VLDL-FC	Vaba kolesterool väga suurtes VLDL-osakestes
XL-VLDL-TG	Triglütseriidid väga suurtes VLDL-osakestes
L-VLDL-P	Suurte VLDL-osakeste kontsentratsioon
L-VLDL-L	Kõik lipiidid suurtes VLDL-osakestes

Kood	Kirjeldus
L-VLDL-PL	Fosfolipiidid suurtes VLDL-osakestes
L-VLDL-C	Kogu kolesterool suurtes VLDL-osakestes
L-VLDL-CE	Kolesterooli estrid suurtes VLDL-osakestes
L-VLDL-FC	Vaba kolesterool suurtes VLDL-osakestes
L-VLDL-TG	Triglütseriidid suurtes VLDL-osakestes
M-VLDL-P	Keskmiste VLDL-osakeste kontsentratsioon
M-VLDL-L	Kõik lipiidid keskmistes VLDL-osakestes
M-VLDL-PL	Fosfolipiidid keskmistes VLDL-osakestes
M-VLDL-C	Kogu kolesterool keskmistes VLDL-osakestes
M-VLDL-CE	Kolesterooli estrid keskmistes VLDL-osakestes
M-VLDL-FC	Vaba kolesterool keskmistes VLDL-osakestes
M-VLDL-TG	Triglütseriidid keskmistes VLDL-osakestes
S-VLDL-P	Väikeste VLDL-osakeste kontsentratsioon
S-VLDL-L	Kõik lipiidid väikestes VLDL-osakestes
S-VLDL-PL	Fosfolipiidid väikestes VLDL-osakestes
S-VLDL-C	Kogu kolesterool väikestes VLDL-osakestes
S-VLDL-CE	Kolesterooli estrid väikestes VLDL-osakestes
S-VLDL-FC	Vaba kolesterool väikestes VLDL-osakestes
S-VLDL-TG	Triglütseriidid väikestes VLDL-osakestes
XS-VLDL-P	Väga väikeste VLDL-osakeste kontsentratsioon
XS-VLDL-L	Kõik lipiidid väga väikestes VLDL-osakestes
XS-VLDL-PL	Fosfolipiidid väga väikestes VLDL-osakestes
XS-VLDL-C	Kogu kolesterool väga väikestes VLDL-osakestes
XS-VLDL-CE	Kolesterooli estrid väga väikestes VLDL-osakestes
XS-VLDL-FC	Vaba kolesterool väga väikestes VLDL-osakestes
XS-VLDL-TG	Triglütseriidid väga väikestes VLDL-osakestes

Kood	Kirjeldus
IDL-P	IDL-osakeste kontsentratsioon
IDL-L	Kõik lipiidid IDL-osakestes
IDL-PL	Fosfolipiidid IDL-osakestes
IDL-C	Kogu kolesterool IDL-osakestes
IDL-CE	Kolesterooli estrid IDL-osakestes
IDL-FC	Vaba kolesterool IDL-osakestes
IDL-TG	Triglütseriidid IDL-osakestes
L-LDL-P	Suurte LDL-osakeste kontsentratsioon
L-LDL-L	Kõik lipiidid suurtes LDL-osakestes
L-LDL-PL	Fosfolipiidid suurtes LDL-osakestes
L-LDL-C	Kogu kolesterool suurtes LDL-osakestes
L-LDL-CE	Kolesterooli estrid suurtes LDL-osakestes
L-LDL-FC	Vaba kolesterool suurtes LDL-osakestes
L-LDL-TG	Triglütseriidid suurtes LDL-osakestes
M-LDL-P	Keskmete LDL-osakeste kontsentratsioon
M-LDL-L	Kõik lipiidid keskmistes LDL-osakestes
M-LDL-PL	Fosfolipiidid keskmistes LDL-osakestes
M-LDL-C	Kogu kolesterool keskmistes LDL-osakestes
M-LDL-CE	Kolesterooli estrid keskmistes LDL-osakestes
M-LDL-FC	Vaba kolesterool keskmistes LDL-osakestes
M-LDL-TG	Triglütseriidid keskmistes LDL-osakestes
S-LDL-P	Väikeste LDL-osakeste kontsentratsioon
S-LDL-L	Kõik lipiidid väikestes LDL-osakestes
S-LDL-PL	Fosfolipiidid väikestes LDL-osakestes
S-LDL-C	Kogu kolesterool väikestes LDL-osakestes
S-LDL-CE	Kolesterooli estrid väikestes LDL-osakestes

Kood	Kirjeldus
S-LDL-FC	Vaba kolesterool väikestes LDL-osakestes
S-LDL-TG	Triglütseriidid väikestes LDL-osakestes
XL-HDL-P	Väga suurte HDL-osakeste kontsentratsioon
XL-HDL-L	Kõik lipiidid väga suurtes HDL-osakestes
XL-HDL-PL	Fosfolipiidid väga suurtes HDL-osakestes
XL-HDL-C	Kogu kolesterool väga suurtes HDL-osakestes
XL-HDL-CE	Kolesterooli estrid väga suurtes HDL-osakestes
XL-HDL-FC	Vaba kolesterool väga suurtes HDL-osakestes
XL-HDL-TG	Triglütseriidid väga suurtes HDL-osakestes
L-HDL-P	Suurte HDL-osakeste kontsentratsioon
L-HDL-L	Kõik lipiidid suurtes HDL-osakestes
L-HDL-PL	Fosfolipiidid suurtes HDL-osakestes
L-HDL-C	Kogu kolesterool suurtes HDL-osakestes
L-HDL-CE	Kolesterooli estrid suurtes HDL-osakestes
L-HDL-FC	Vaba kolesterool suurtes HDL-osakestes
L-HDL-TG	Triglütseriidid suurtes HDL-osakestes
M-HDL-P	Keskmiste HDL-osakeste kontsentratsioon
M-HDL-L	Kõik lipiidid keskmistes HDL-osakestes
M-HDL-PL	Fosfolipiidid keskmistes HDL-osakestes
M-HDL-C	Kogu kolesterool keskmistes HDL-osakestes
M-HDL-CE	Kolesterooli estrid keskmistes HDL-osakestes
M-HDL-FC	Vaba kolesterool keskmistes HDL-osakestes
M-HDL-TG	Triglütseriidid keskmistes HDL-osakestes
S-HDL-P	Väikeste HDL-osakeste kontsentratsioon
S-HDL-L	Kõik lipiidid väikestes HDL-osakestes
S-HDL-PL	Fosfolipiidid väikestes HDL-osakestes

Kood	Kirjeldus
S-HDL-C	Kogu kolesterool väikestes HDL-osakestes
S-HDL-CE	Kolesterooli estrid väikestes HDL-osakestes
S-HDL-FC	Vaba kolesterool väikestes HDL-osakestes
S-HDL-TG	Triglütseriidid väikestes HDL-osakestes
XXL-VLDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-molekulides
XXL-VLDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-molekulides
XXL-VLDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-molekulides
XXL-VLDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-molekulides
XXL-VLDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe külomikronites ja ekstreemselt suurtes VLDL-molekulides
XL-VLDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes VLDL-molekulides
XL-VLDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes VLDL-molekulides
XL-VLDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes VLDL-molekulides
XL-VLDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes VLDL-molekulides

Kood	Kirjeldus
XL-VLDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes VLDL-molekulides
L-VLDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe suurtes VLDL-molekulides
L-VLDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes VLDL-molekulides
L-VLDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe suurtes VLDL-molekulides
L-VLDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes VLDL-molekulides
L-VLDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe suurtes VLDL-molekulides
M-VLDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe keskmistes VLDL-molekulides
M-VLDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe keskmistes VLDL-molekulides
M-VLDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe keskmistes VLDL-molekulides
M-VLDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe keskmistes VLDL-molekulides
M-VLDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe keskmistes VLDL-molekulides
S-VLDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe väikestes VLDL-molekulides
S-VLDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väikestes VLDL-molekulides

Kood	Kirjeldus
S-VLDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe väikestes VLDL-molekulides
S-VLDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väikestes VLDL-molekulides
S-VLDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe väikestes VLDL-molekulides
XS-VLDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe väga väikestes VLDL-molekulides
XS-VLDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väga väikestes VLDL-molekulides
XS-VLDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe väga väikestes VLDL-molekulides
XS-VLDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väga väikestes VLDL-molekulides
XS-VLDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe väga väikestes VLDL-molekulides
IDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe IDL-molekulides
IDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe IDL-molekulides
IDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe IDL-molekulides
IDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe IDL-molekulides
IDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe IDL-molekulides

Kood	Kirjeldus
L-LDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe suurtes LDL-molekulides
L-LDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes LDL-molekulides
L-LDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe suurtes LDL-molekulides
L-LDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes LDL-molekulides
L-LDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe suurtes LDL-molekulides
M-LDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe keskmistes LDL-molekulides
M-LDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe keskmistes LDL-molekulides
M-LDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe keskmistes LDL-molekulides
M-LDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe keskmistes LDL-molekulides
M-LDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe keskmistes LDL-molekulides
S-LDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe väikestes LDL-molekulides
S-LDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väikestes LDL-molekulides
S-LDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe väikestes LDL-molekulides

Kood	Kirjeldus
S-LDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väikestes LDL-molekulides
S-LDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe väikestes VLDL-molekulides
XL-HDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes HDL-molekulides
XL-HDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes HDL-molekulides
XL-HDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes HDL-molekulides
XL-HDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes HDL-molekulides
XL-HDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes HDL-molekulides
L-HDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe suurtes HDL-molekulides
L-HDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes HDL-molekulides
L-HDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe suurtes HDL-molekulides
L-HDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes HDL-molekulides
L-HDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe suurtes HDL-molekulides
M-HDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe keskmistes HDL-molekulides

Kood	Kirjeldus
M-HDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe keskmistes HDL-molekulides
M-HDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe keskmistes HDL-molekulides
M-HDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe keskmistes HDL-molekulides
M-HDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe keskmistes HDL-molekulides
S-HDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe väikestes HDL-molekulides
S-HDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väikestes HDL-molekulides
S-HDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe väikestes HDL-molekulides
S-HDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väikestes HDL-molekulides
S-HDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe väikestes HDL-molekulides
VLDL-D	VLDL-molekulide keskmine diameeter
LDL-D	LDL-molekulide keskmine diameeter
HDL-D	HDL-molekulide keskmine diameeter
Serum-C	Seerumi üldkolesterool
VLDL-C	Kogu kolesterool VLDL-molekulides
Remnant-C	Jääkkolesterool (pole HDL- ega LDL-kolesterool)
LDL-C	Kogu kolesterool LDL-molekulides
HDL-C	Kogu kolesterool HDL-molekulides

Kood	Kirjeldus
HDL2-C	Kogu kolesterool HDL2-molekulides
HDL3-C	Kogu kolesterool HDL3-molekulides
EstC	Esterdatud kolesterool
FreeC	Vaba kolesterool
Serum-TG	Triglütseriidid seerumis
VLDL-TG	Triglütseriidid VLDL-molekulides
LDL-TG	Triglütseriidid LDL-molekulides
HDL-TG	Triglütseriidid HDL-molekulides
TotPG	Fosfoglütseriidid
TG/PG	Triglütseriidide ja fosfoglütseriidide suhe
PC	Fosfatidüülkoliin ja teised koliinid
SM	Sfingomüeliinid
TotCho	Kõik koliinid
ApoA1	Apolipoproteiin A-I
ApoB	Apolipoproteiin B
ApoB/ApoA1	Apolipoproteiin B ja apolipoproteiin A-I suhe
TotFA	Kõik rasvhapped
UnSat	Küllastumatuse aste
DHA	22:6 dokosaheksaeenhape
LA	18:2 linoolhape
FAw3	Omega-3 rasvhapped
FAw6	Omega-6 rasvhapped
PUFA	Polüküllastumata rasvhapped
MUFA	Monoküllastumata rasvhapped 16:1, 18:1
SFA	Küllastunud rasvhapped
DHA/FA	22:6 dokosaheksaeenhape ja kõikide rasvhapete suhe

Kood	Kirjeldus
LA/FA	18:2 linoolhappe ja kõikide rasvhapete suhe
FAw3/FA	Omega-3 rasvhapete ja kõikide rasvhapete suhe
FAw6/FA	Omega-6 rasvhapete ja kõikide rasvhapete suhe
PUFA/FA	Polüküllastumata rasvhapete ja kõikide rasvhapete suhe
MUFA/FA	Monoküllastumata rasvhapete ja kõikide rasvhapete suhe
SFA/FA	Küllastunud rasvhapete ja kõikide rasvhapete suhe
Glc	Glükoos
Lac	Laktaat
Cit	Tsitraat
Ala	Alaniin
Gln	Glutamiin
His	Histidiin
Ile	Isoleutsiin
Leu	Leutsiin
Val	Valiin
Phe	Fenüülalaniin
Tyr	Türosiin
Ace	Atsetaat
AcAce	Atsetoatsetaat
bOHBut	3-hüdroksübutüraat
Crea	Kreatiniin
Alb	Albumiin
Gp	Glükoproteiini atsetülatsioon

Lisa 2. Töös oluliseks osutunud metaboliidid

Kood	Kirjeldus	Ühik	Keskmine \pm standardhälve
S-LDL-PL	Fosfolipiidid väikestes LDL-molekulides	mmol/L	$0,18 \pm 0,036$
XS-VLDL-TG	Triglütseriidid väga väikestes VLDL-molekulides	mmol/L	$0,12 \pm 0,052$
M-HDL-CE	Kolesterooli estrid keskmise suurusega HDL-molekulides	mmol/L	$0,41 \pm 0,11$
S-HDL-CE	Kolesterooli estrid väikestes HDL-molekulides	mmol/L	$0,41 \pm 0,088$
S-HDL-FC	Vaba kolesterool väikestes HDL-molekulides	mmol/L	$0,12 \pm 0,019$
L-VLDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes VLDL-molekulides	%	$24,30 \pm 4,19$
XS-VLDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe väga väikestes VLDL-molekulides	%	$19,09 \pm 5,53$
IDL-PL_%	Fosfolipiidide ja kõikide lipiidide suhe IDL-molekulides	%	$27,37 \pm 0,94$
IDL-C_%	Kogu kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe IDL-molekulides	%	$64,15 \pm 2,44$
IDL-TG_%	Triglütseriidide ja kõikide lipiidide suhe IDL-molekulides	%	$8,49 \pm 2,57$

Kood	Kirjeldus	Ühik	Keskmine ± standardhälve
L-HDL-TG	Triglütseriidid suurtes HDL-molekulides	mmol/L	0,044 ± 0,020
L-LDL-CE_%	Kolesterooli estrite ja kõikide lipiidide suhe suurtes LDL-molekulides	%	50,14 ± 2,08
XL-HDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väga suurtes HDL-molekulides	%	14,30 ± 2,28
L-HDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe suurtes HDL-molekulides	%	7,69 ± 3,16
S-HDL-FC_%	Vaba kolesterooli ja kõikide lipiidide suhe väikestes HDL-molekulides	%	9,86 ± 0,77
ApoB	Apolipoproteiin B	g/L	1,10 ± 0,28
UnSat	Küllastumatus aste		1,19 ± 0,066
LA	18:2 linoolhape		3,89 ± 0,71
PUFA	Polüküllastumata rasvhapped		5,64 ± 0,99
FAw3/FA	Omega-3 rasvhapete ja kõikide rasvhapete suhe	%	4,80 ± 1,31
Alb	Albumiin		0,10 ± 0,0071
Glc	Glükoos	mmol/L	4,47 ± 1,66
Cit	Tsitraat	mmol/L	0,15 ± 0,029
Ala	Alaniin	mmol/L	0,44 ± 0,077
His	Histidiin	mmol/L	0,057 ± 0,014

Kood	Kirjeldus	Ühik	Keskmine ± standardhälve
Tyr	Türosiin	mmol/L	0,058 ± 0,017
AcAce	Atsetoatsetaat	mmol/L	0,039 ± 0,048
Crea	Kreatiniin	mmol/L	0,068 ± 0,021

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Liis Hiie,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose "Sagedasemate haiguste ning metaboliitide vahelised seosed Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu andmete põhjal", mille juhendajad on Jaanika Kronberg, Krista Fischer ja Tõnu Esko, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Liis Hiie

19.05.2020